

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2002 年 9 月 26 日 (26.09.2002)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 02/074746 A1

(51) 国際特許分類: C07D 223/16,  
491/048, 495/04, 487/04, 498/04, 513/04, 471/04, A61K  
31/55, A61P 43/00, 15/10

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/02306

(22) 国際出願日: 2002 年 3 月 12 日 (12.03.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2001-076413 2001 年 3 月 16 日 (16.03.2001) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 山之内  
製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL  
CO., LTD.) [JP/JP]: 〒103-8411 東京都 中央区 日本橋  
本町二丁目 3 番 1 1 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 前野 恭一  
(MAENO,Kyoichi) [JP/JP]: 〒305-8585 茨城県 つくば  
市 御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP).  
島田 逸郎 (SHIMADA,Itsuro) [JP/JP]: 〒305-8585 茨  
城県 つくば市 御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会  
社内 Ibaraki (JP). 近藤 裕 (KONDOH,Yutaka) [JP/JP]: 〒  
305-8585 茨城県 つくば市 御幸が丘 2 1 山之内製薬  
株式会社内 Ibaraki (JP). 加来 英貴 (KAKU,Hidetaka)  
[JP/JP]: 〒305-8585 茨城県 つくば市 御幸が丘 2 1 山

之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 菅沢 形造 (SUGA-  
SAWA,Keizo) [JP/JP]: 〒305-8585 茨城県 つくば市 御  
幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 鰐淵  
文一 (WANIBUCHI,Fumikazu) [JP/JP]: 〒305-8585 茨  
城県 つくば市 御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内  
Ibaraki (JP).

(74) 代理人: 長井 省三 (NAGAI,Shozo): 〒174-8612 東京  
都 板橋区 蓮根三丁目 1 7 番 1 号 山之内製薬株式会  
社 特許部内 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,  
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,  
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ,  
OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,  
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,  
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許  
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特  
許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: BENZAZEPINE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: ベンゾアゼピン誘導体

(57) Abstract: 5-HT<sub>2C</sub> receptor agonists containing as the active ingredient benzazepine derivatives or pharmaceutically acceptable salts thereof; and novel benzazepine derivatives or pharmaceutically acceptable salts thereof which are 5-HT<sub>2C</sub> receptor agonists.

(57) 要約:

ベンゾアゼピン誘導体又は製薬学的に許容されるその塩を有効成分とする 5-  
HT<sub>2</sub>。受容体アゴニスト及び 5-HT<sub>2</sub>。受容体アゴニストである新規なベンゾア  
ゼピン誘導体又は製薬学的に許容されるその塩。



WO 02/074746 A1

## 明 細 書

## ベンゾアゼピン誘導体

## 技術分野

本発明は、ベンゾアゼピン誘導体又は製薬学的に許容されるその塩を有効成分とする5-HT<sub>2C</sub>受容体アゴニストに関する。

さらに本発明は、新規なベンゾアゼピン誘導体又はその製薬学的に許容される塩に関する。

## 背景技術

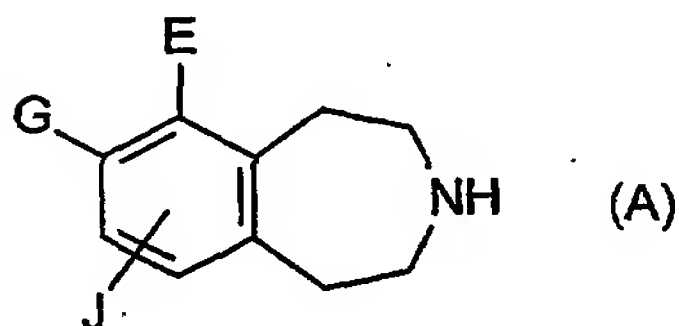
セロトニン2<sub>C</sub> (5-HT<sub>2C</sub>) 受容体は、主に中枢神経系に分布しており、その役割は十分には解明されていないが、性機能障害、肥満症、過食症、不安、うつ又は睡眠障害等の中枢神経系疾患に関与していると考えられている (Curr. Opin. Invest. Drugs 2 (4) 317 (1993))。従って5-HT<sub>2C</sub>受容体アゴニストは上記疾患の予防又は治療に有用である。

5-HT<sub>2C</sub>受容体アゴニストとして、三環性ピロール若しくはピラゾール誘導体 (EP 657426、EP 700905、W098/56768等)、テトラヒドロピラジノキノキサリン誘導体 (W000/35922) 又は四環性ガンマカルボリン誘導体 (W000/77001等) 等が報告されている。

一方、ベンゾアゼピン誘導体としては多数の化合物が報告されている (NL 6802257、BE 719631、DE 2207430、EP 7070、EP 285287、W093/00094、W096/22290等)。それらの報告には、ベンゼン環上に2乃至3個の置換基を有するベンゾアゼピン誘導体として、下記式 (A) のE又はGが-S(O)<sub>0~2</sub>- (低級アルキル、トリフルオロメチル、アミノ、モノ若しくはジメチルアミノ又はフェニル) 又はアセチルである化合物、Gがアミノ且つE及びJがクロロ又はブロモである化合物、Gが水酸基又はメトキシであり且つE又は/及びJが同一又は異なって水酸基、メトキシ、ブロモ又はニトロである化合物、E及びGがクロロである化合物が報告されている。

さらに、ベンゼン環にヘテロ芳香環が縮合した化合物としては、そのヘテロ芳香

環上の置換基が必ず環状アミンを有する化合物が報告されている。



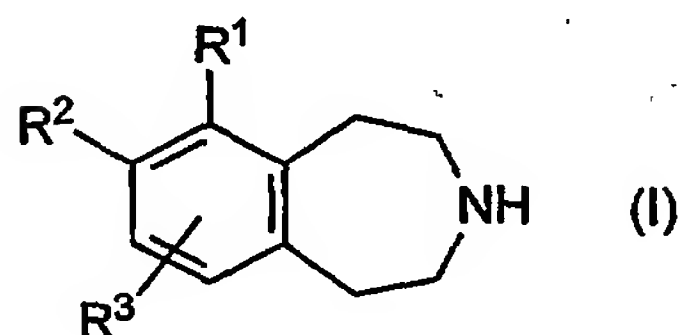
また上記ベンゾアゼピン誘導体に関する報告には、モルフィン受容体アンタゴニスト、 $5\text{-HT}_1$ 受容体アゴニスト、 $5\text{-HT}_{2A}$ 受容体アゴニスト又はドーパミン受容体アンタゴニストに関する記載がされ、またそれらの医薬用途として、痛み、拒食症、高血圧、胃運動障害又は精神分裂病の治療に関する記載がされている。

しかしながら、それらの報告には $5\text{-HT}_{2C}$ 受容体アゴニスト活性又は性機能障害改善作用に関する記載はなく、 $5\text{-HT}_{2C}$ 受容体アゴニスト活性又は性機能障害改善作用を有するベンゾアゼピン誘導体は未だ知られていない。

#### 発明の開示

本発明者等は、 $5\text{-HT}_{2C}$ 受容体アゴニストの探索を鋭意行ってきた。その結果、下記式 (I) で示されるベンゾアゼピン誘導体が、 $5\text{-HT}_{2C}$ 受容体に対し優れたアゴニスト活性を有すること及び式 (I) で示される化合物の中で、後述の式 (II) で示されるベンゼン環上に2つ以上の置換基を有するベンゾアゼピン誘導体が新規化合物であり、 $5\text{-HT}_{2C}$ 受容体に対し優れたアゴニスト活性を有することを見だし本発明を完成した。

即ち、本発明は下記式 (I) で示されるベンゾアゼピン誘導体又は製薬学的に許容されるその塩を有効成分とする $5\text{-HT}_{2C}$ 受容体アゴニストに関する。



(式中の記号は以下の意味を示す)

$R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  : 同一又は異なって-H、置換されていても良い低級アルキル、置換されていても良い低級アルケニル、アシル、-OH、-O-置換されていても良い炭化水素基、-SH、-S-置換されていても良い炭化水素基、アミノ、モノ

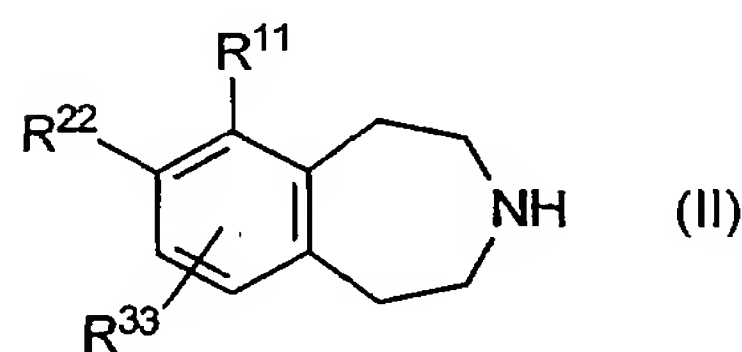
若しくはジ低級アルキルアミノ、窒素が低級アルキルで置換されていても良いアシルアミノ、ハロ、ニトロ又はシアノ

さらに、 $R^2$ は $R^1$ 又は隣接する $R^3$ と一体となって置換されていても良いヘテロ芳香環を形成しても良い)

本発明5-HT<sub>2c</sub>受容体アゴニスト(I)は、好ましくは、 $R^1$ 及び $R^3$ が同一又は異なって-H、低級アルキル又はハロであり、 $R^2$ が低級アルキル又はハロである本発明5-HT<sub>2c</sub>受容体アゴニスト(I)であり、より好ましくは、 $R^1$ がハロであり、 $R^2$ が低級アルキル又はハロであり、 $R^3$ が-Hである本発明5-HT<sub>2c</sub>受容体アゴニスト(I)であり、特に好ましくは6,7-ジクロロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン、7-ブロモ-6-クロロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン若しくは6-クロロ-7-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン又は製薬学的に許容されるその塩である本発明5-HT<sub>2c</sub>受容体アゴニスト(I)である。

本発明5-HT<sub>2c</sub>受容体アゴニスト(I)は、種々の中枢神経系疾患の治療薬として用いることができる。好ましくは、本発明5-HT<sub>2c</sub>受容体アゴニスト(I)は性機能障害の治療薬であり、特に好ましくは勃起不全症の治療薬である。

さらに本発明は、下記式(II)で示されるベンゾアゼピン誘導体又は製薬学的に許容されるその塩に関する。



(式中の記号は以下の意味を示す)

$R^{11}$ 及び $R^{33}$ ：どちらか一方は-H、低級アルキル、アミノ、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ、窒素に低級アルキルを有していても良いアシルアミノ、ハロ、ニトロ又はシアノであり、他方は低級アルキル、アミノ、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ、窒素に低級アルキルを有していても良いアシルアミノ、ハロ、ニトロ又はシアノ

$R^{22}$ ：低級アルキル、-OH、-O-低級アルキル、アミノ、モノ若しくはジ低

級アルキルアミノ、窒素が低級アルキルで置換されていても良いアシルアミノ、ハロ、ニトロ又はシアノ

さらに、 $R^{22}$ は $R^{11}$ 又は隣接する $R^{33}$ と一体となって低級アルキル、 $-OH$ 又は $-O-$ 低級アルキルで置換されていても良いヘテロ芳香環を形成しても良い  
但し、

- 1)  $R^{11}$ がハロであり $R^{22}$ がアミノである場合は $R^{33}$ はハロ以外の基を示す
- 2)  $R^{22}$ が $-OH$ 又はメトキシである場合は $R^{11}$ 及び $R^{33}$ は同一又は異なって $-OH$ 、メトキシ、ブromo又はニトロ以外の基を示す
- 3)  $R^{11}$ がクロロである場合は $R^{22}$ はクロロ以外の基を示す)

本発明化合物 (I I) は、好ましくは、 $R^{11}$ 及び $R^{33}$ の一方が $-H$ 、低級アルキル又はハロであり、他方が低級アルキル又はハロであり、 $R^{22}$ が低級アルキル又はハロである本発明化合物 (I I) であり、より好ましくは、 $R^{11}$ がハロであり、 $R^{22}$ が低級アルキル又はハロであり、 $R^{33}$ が $-H$ である本発明化合物 (I I) であり、特に好ましくは7-ブromo-6-クロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン若しくは6-クロロ-7-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン又は製薬学的に許容されるその塩である本発明化合物 (I I) である。

以下、本発明化合物 (I, I I) につき詳細に説明する。

本明細書の式の定義において、特に断わらない限り「低級」なる用語は炭素数が1乃至6個の直鎖又は分岐状の炭素鎖を意味する。

「低級アルキル」として、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、*tert*-ペンチル、ヘキシル又はイソヘキシル等が挙げられ、好ましくは、メチル、エチル、プロピル又はイソプロピルであり、より好ましくはメチル又はエチルであり、特に好ましくはメチルである。

「低級アルケニル」として、例えば、ビニル、1-プロペニル、アリル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-ブテン-2-イル、2-メチル-1-プロペニル、3-ブテン-2-イル、2-メチル-2-プロペニ



ル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル又は5-ヘキセニル等が挙げられ、好ましくは、ビニル又はアリルである。

「シクロアルキル」とは炭素数が3乃至14個の1乃至3環系脂肪族飽和炭化水素環基を意味し、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビスシクロオクチル、ビスシクロノニル、ビスシクロデカニル、トリシクロウンデカニル、トリシクロドデカニル又はトリシクロトリデカニル等が挙げられ、好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシルである。

「シクロアルケニル」とは、上記シクロアルキル基の1乃至3個の任意の単結合が2重結合になった不飽和脂肪族炭化水素環基を意味し、例えば、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル又はシクロオクテニル等が挙げられ、好ましくは、シクロペンテニル又はシクロヘキセニルである。

「アリール」とは、炭素数が6乃至14個の1乃至3環系芳香族炭化水素環基を意味し、例えば、フェニル、ビフェニル、ナフチル、アントリル又はフェナントリル等が挙げられ、好ましくは、フェニル又はナフチルである。

「ヘテロ芳香環」とは、窒素、酸素及び硫黄からなる群より選ばれるヘテロ原子を1乃至2個それぞれ有する、5乃至6員のヘテロ芳香環を意味し、例えば、ピロール、イミダゾール、フラン、オキサゾール、イソキサゾール、チオフェン、チアゾール、イソチアゾール、ピリジン、ピリダジン又はピリミジン等が挙げられ、好ましくは、フラン、チオフェン、イミダゾール又はオキサゾールであり、特に好ましくは、フラン又はチオフェンである。

「ハロ」としては、フルオロ、クロロ、ブロモ又はヨードが挙げられ、好ましくは、フルオロ、クロロ又はブロモであり、特に好ましくは、クロロ又はブロモである。

「モノ若しくはジ低級アルキルアミノ」とは、上記低級アルキルが1乃至2置換したアミノを意味し、好ましくは、メチルアミノ又はエチルアミノであり、特に好ましくはメチルアミノである。

「アシル」とは、-H或いは上記低級アルキル、シクロアルキル、アリール、ア

ミノ又はモノ若しくはジ低級アルキルアミノが置換しているカルボニル、スルフィニル又はスルホニルを意味し、好ましくは、アセチル、プロピオニル、メタンスルホニル、エタンスルホニル又はベンゼンスルホニルであり、特に好ましくはアセチル又はメタンスルホニルである。

「アシルアミノ」とは、上記アシルが置換しているアミノを意味し、好ましくは、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、メタンスルホニルアミノ、エタンスルホニルアミノ又はベンゼンスルホニルアミノであり、特に好ましくは、アセチルアミノ又はメタンスルホニルアミノである。

「炭化水素基」とは、上記低級アルキル、低級アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル若しくはアリール又はそれらが互いに置換若しくは縮合した基を意味し、好ましくは低級アルキル、シクロアルキル又はアリールであり、特に好ましくは低級アルキルである。

「置換されていても良い」とは、1乃至3種の置換基1乃至4個で置換されていても良いことを意味し、その置換基として、例えば、低級アルキル、 $-OH$ 、 $-O-$ 低級アルキル、 $-SH$ 、 $-S-$ 低級アルキル、アミノ、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ、アシル、 $-O-$ アシル、アシルアミノ、 $-COOH$ 、 $-COO-$ 低級アルキル、ハロ、ニトロ又はシアノ等が挙げられ、好ましくは、低級アルキルである。

本発明化合物(I, II)は、置換基の種類によっては光学異性体(光学活性体、ジアステレオマー等)又は幾何異性体が存在する。従って本発明化合物(I, II)には、これらの光学異性体又は幾何異性体の混合物や単離されたものも含まれる。

また、本発明化合物(I, II)は酸付加塩又は塩基との塩を形成することができる。例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸又はリン酸等の無機酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、炭酸、ピクリン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸又はグルタミン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム又はアルミニウム等の無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノール

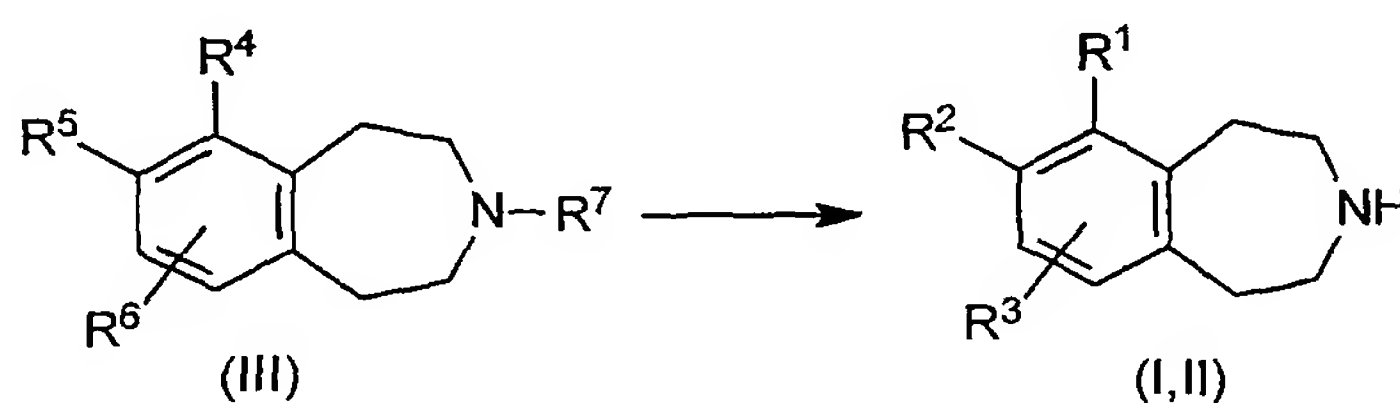
アミン、シクロヘキシルアミン、リジン又はオルニチン等の有機塩基との塩を挙げることができる。さらに、本発明化合物（I, II）又はその製薬学的に許容されるその塩は水和物、エタノール等の溶媒和物や結晶多形を形成することができる。

さらに、本発明化合物（I, II）には、生体内において代謝されて本発明化合物（I, II）又はその製薬学的に許容される塩に変換される化合物、いわゆるプロドラッグもすべて含まれる。本発明化合物（I, II）のプロドラッグを形成する基としては、Prog. Med. 5:2157-2161(1985)に記載されている基や、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163~198に記載されている基が挙げられる。具体的には、加水分解、加溶媒分解により又は生理学的条件の下で本発明の1級アミン又は2級アミン、 $-OH$ 、 $-COOH$ 等に変換できる基であり、例として $-OH$ のプロドラッグとしては、例えば $-OC(O)-$ 置換されてもよい低級アルキル、 $-OC(O)-$ 置換されてもよいアリール、 $-OC(O)-$ 置換されてもよい低級アルキレン $-C(O)OR$ （ $R$ は $-H$ 又は低級アルキルを示す。以下同様）、 $-OC(O)-$ 置換されてもよい低級アルケニレン $-C(O)OR$ 、 $-OC(O)-$ 低級アルキレン $-O-$ 低級アルキレン $-C(O)OR$ 、 $-OC(O)-C(O)OR$ 、 $-OC(O)-$ 置換されてもよい低級アルケニレン $-S(O)_2OR$ 、 $-O-$ フタリジル、5-メチル-1,3-ジオキサソレン-2-オン-4-イル-メチルオキシ等が挙げられる。

#### （製造法）

本発明化合物（I, II）は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の合成法を適用して製造することができる。以下にその代表的な製造法について説明する。

#### 第一製法



（式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は、前記の意味を示す。 $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ はそれぞれ $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ 又は通常の化学反応により $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ へ変換可能な置換基を意味

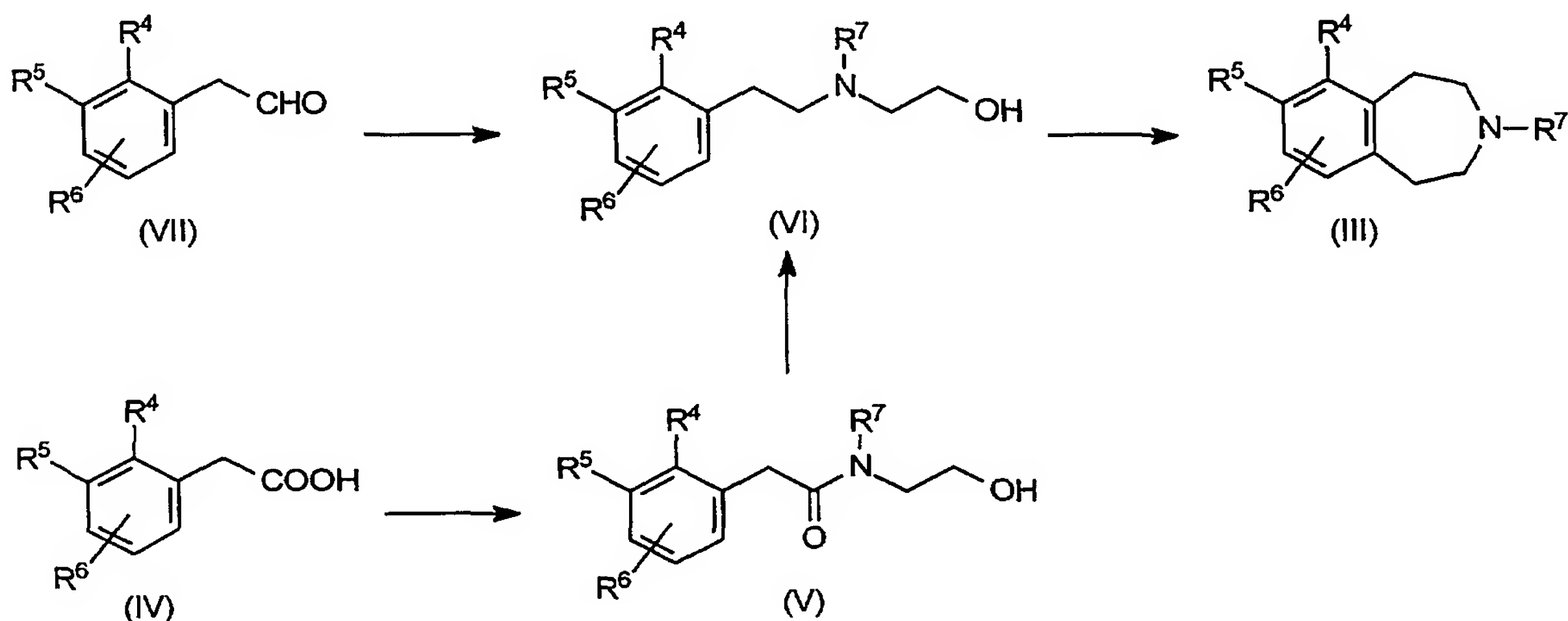


する。 $R^7$ は-H又は窒素の保護基を意味する。以下同様。)

本発明化合物 (I, II) は、必要ならば化合物 (III) の  $R^4$ ,  $R^5$  及び  $R^6$  にそれぞれ官能基変換を行い  $R^1$ ,  $R^2$  及び  $R^3$  に変換することで製造できる。例えば、ニトロ基の場合、還元しアミノに返還後 Sandmeyer 反応 (Org. Syn. III, 185) を利用することによりクロロ、ブロモ又はシアノ基等に容易に変換可能である。さらに、アミノ基の場合、アシル化、アルキル化等により容易に置換基の変換が可能である。 $R^7$ が保護基の場合は脱保護 (Protective groups in Organic Synthesis, second ed., JOHN WILEY & SONS, INC.) により所望とする本発明化合物 (I, II) を製造できる。 $R^1$ と $R^2$ が一体となってフラン環を形成する場合は、Synth. Comm., 257 (1989) に記載された合成法等に準じて、 $R^4$ がメトキシの化合物から本発明化合物 (I, II) を製造できる。

#### 原料合成

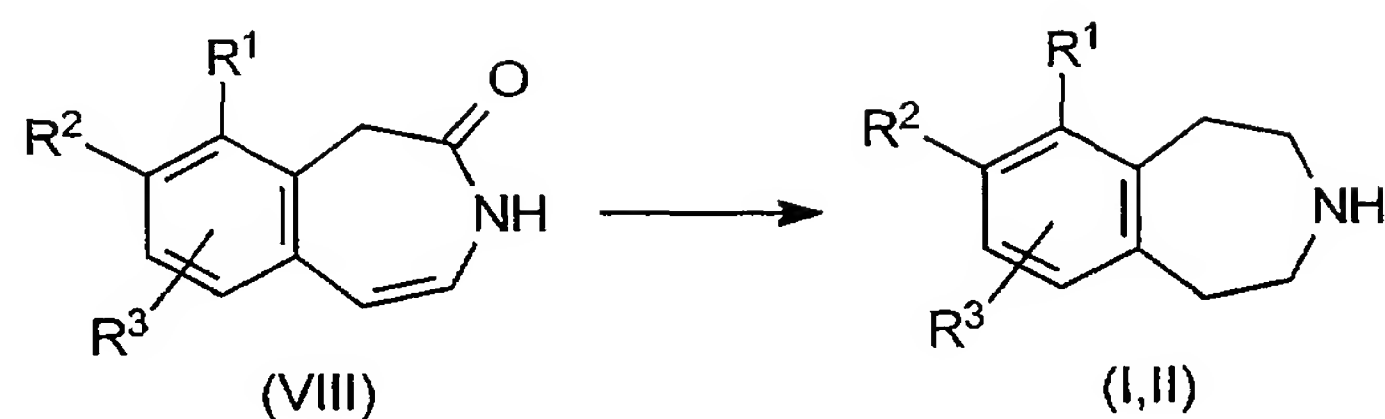
第一製法の原料化合物 (III) は以下の方法により製造できる。



本発明化合物 (I, II) の原料化合物 (III) は、J. Med. Chem., 26, 1213 (1983) に記載された合成法に準じて製造できる。フェニル酢酸誘導体 (IV) から常法によりアミド体 (V) に導き、更に還元により、置換アミノエタノール体 (VI) とし、生じた水酸基をクロロ基等の脱離基に変換し適当なルイス酸、例えば塩化アルミニウム存在下に分子内 Friedel-Craft 反応を行うことで化合物 (III) を製造できる。また、化合物 (VI) は対応するアルドヒド体 (VII) の還元的アミノ化反応等によっても製造できる。アルデヒド体 (VII) は、例えば US 493347

に記載の方法などで製造できる。

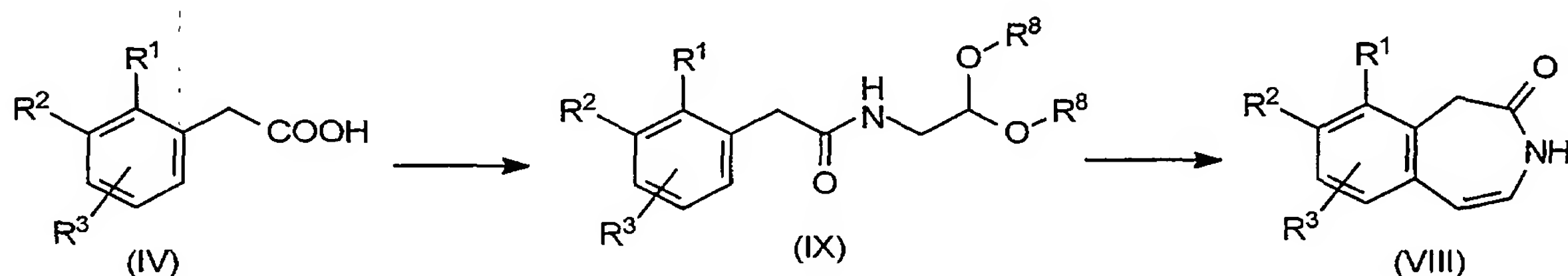
## 第二製法



本発明化合物（I，II）は、化合物（VIII）を還元することで製造できる。化合物（VIII）のオレフィン部を、例えば、パラジウム炭素等の金属触媒を用い、酢酸若しくはエタノール又はそれらの混合溶媒等を溶媒とし、氷冷乃至室温下、接触水素添加による還元、及びアミド部を例えばボラン又はリチウム水素化アルミニウムなどの還元剤を用いてテトラヒドロフラン又はジオキサン等を溶媒とし、氷冷乃至室温下、還元することにより製造できる。

## 原料合成

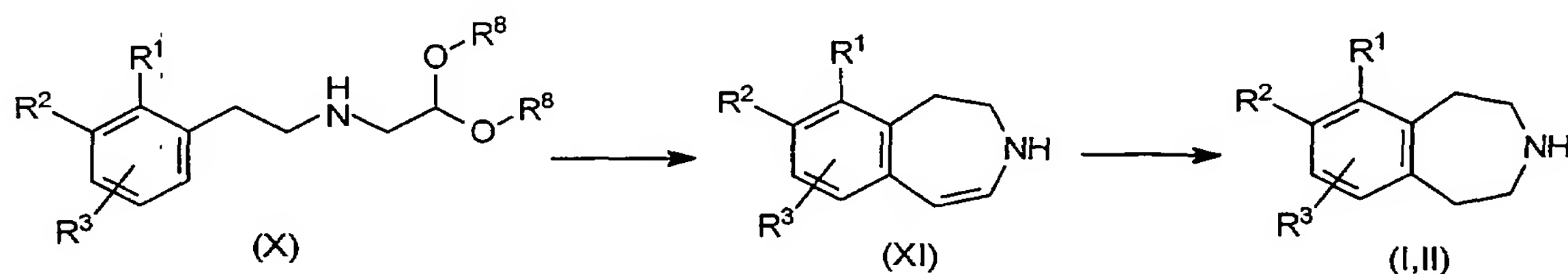
第二製法の原料化合物（VIII）は以下の方法により製造できる。



（式中、R<sup>8</sup>は、低級アルキルを意味する。以下同様。）

化合物（VIII）は、フェニル酢酸誘導体（IV）に対し特開昭 63-255226 に記載された合成法を適応することで製造できる。フェニル酢酸誘導体（IV）を常法によりアミド体（IX）に導き、適当な酸条件、例えば、硫酸又はトリフルオロメタンスルホン酸等を溶媒として反応させることで化合物（VIII）は製造できる。

## 第三製法

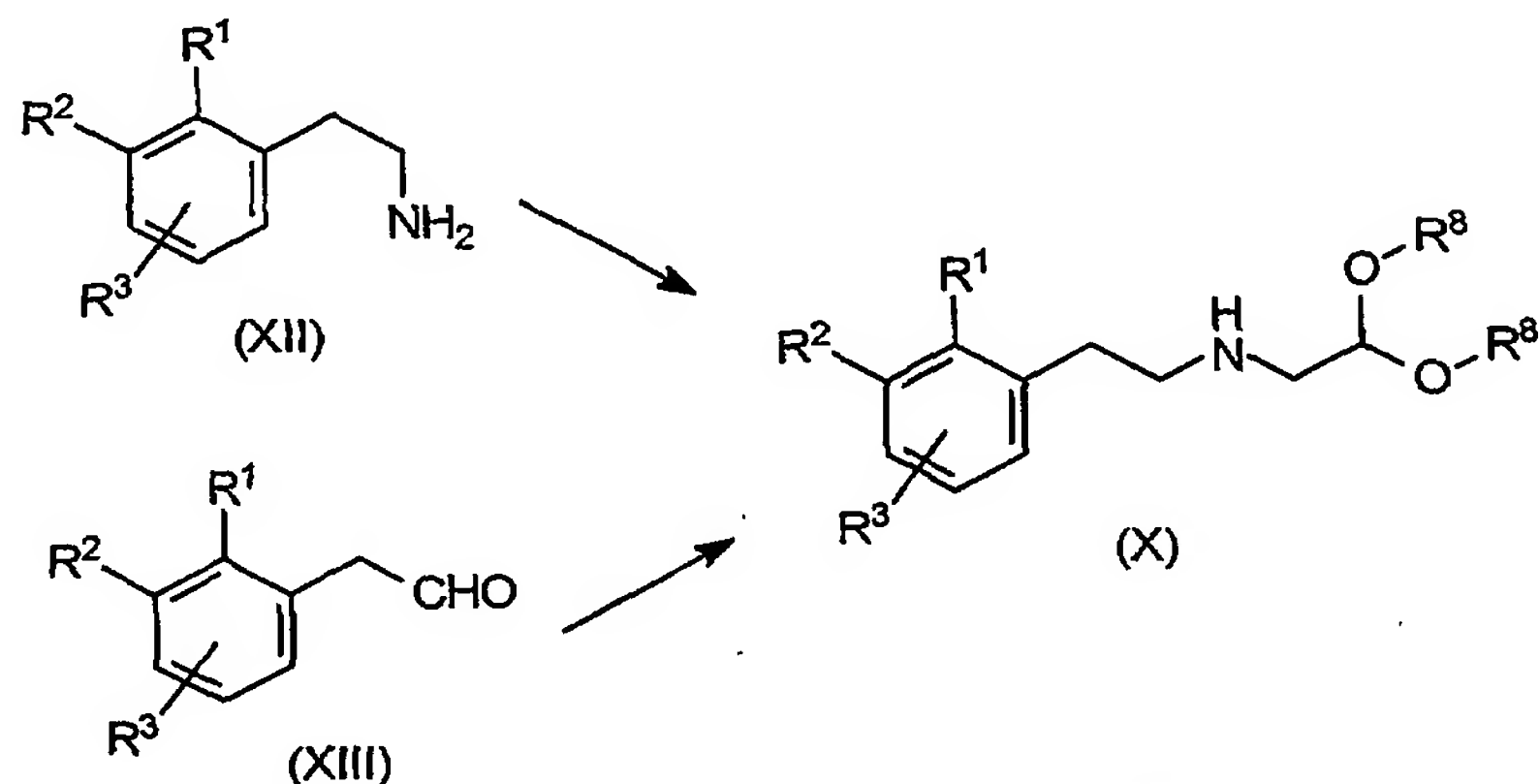


本発明化合物（I，II）は化合物（X）を、適当な酸条件、例えば、硫酸又は

トリフルオロメタンスルホン酸を溶媒として、氷冷乃至室温下で反応させ、得られた化合物(X I)のオレフィン部を第二製法と同様に還元することにより製造できる。

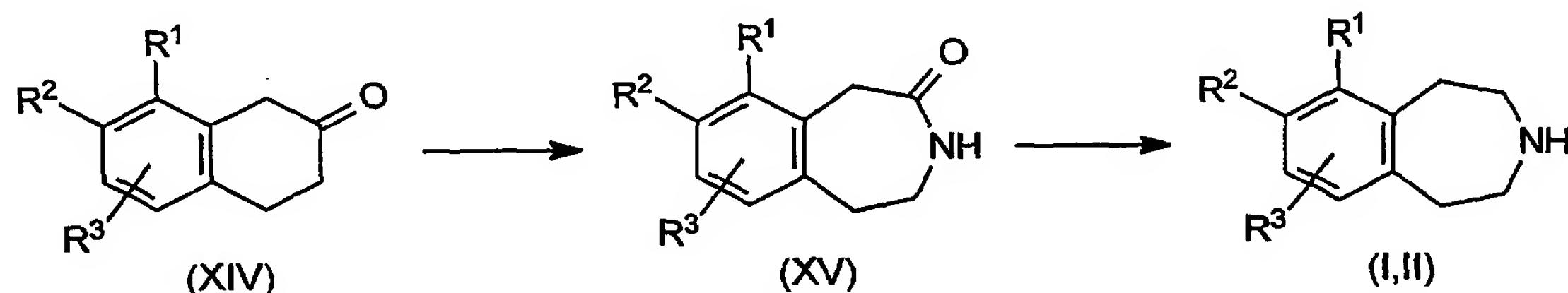
#### 原料合成

第三製法の原料化合物(X)は以下の方法により製造できる。



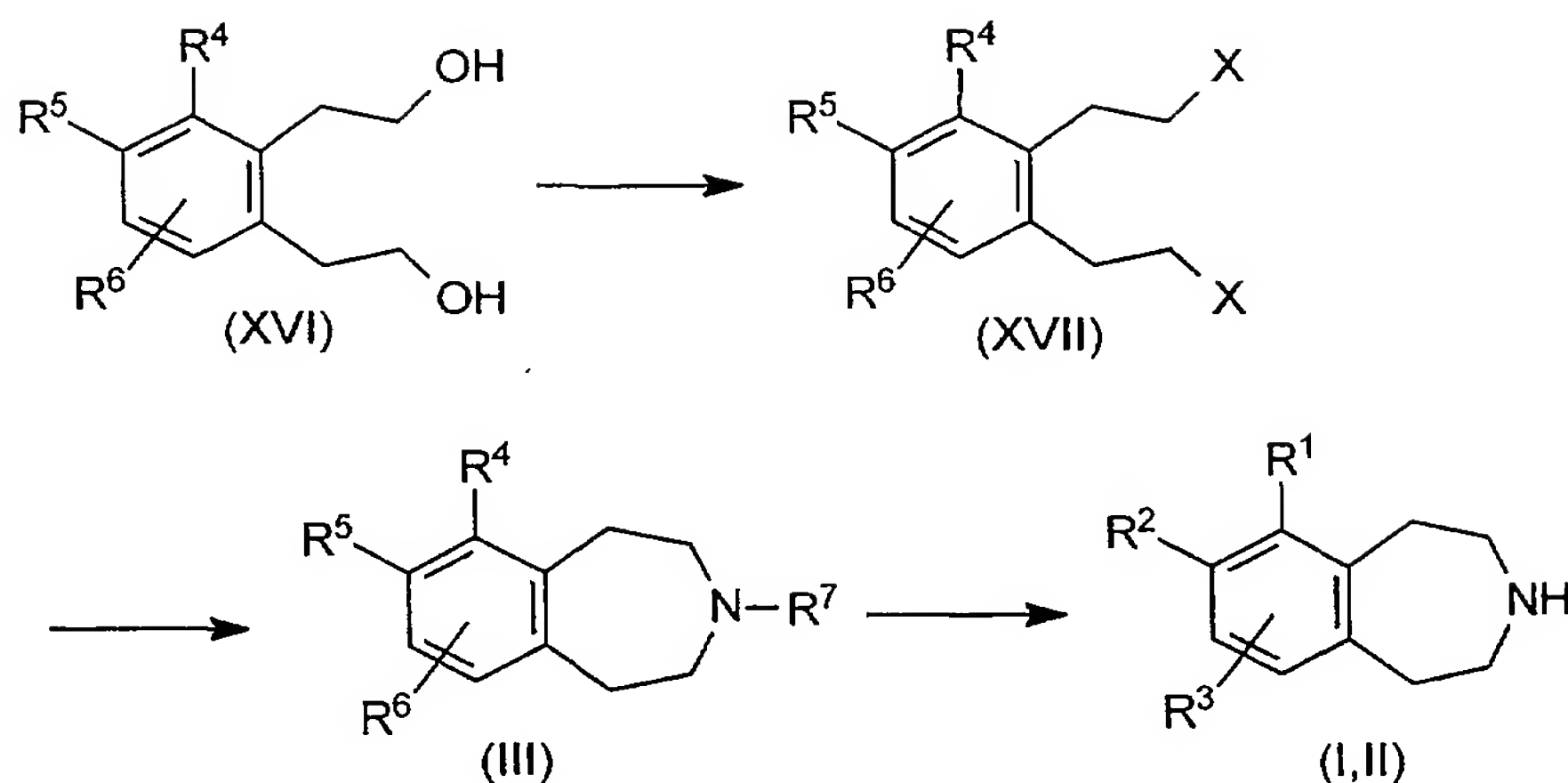
アミノアセトアルデヒドジアルキルアセタール誘導体(X)は、フェネチルアミン誘導体(X I I)に対し特開昭 55-108855に記載された合成法を適応することで製造できる。また、化合物(X)は対応するアルデヒド体(X I I I)との還元的アミノ化反応等でも製造できる。

#### 第四製法



本発明化合物(I, II)は、 $\beta$ -テトラロン誘導体(X I V)にBeckmann転位反応を行い得られたアミド体(X V)を、第二製法と同様に還元することにより製造できる。Beckmann転位反応は、クロロホルム又は塩化メチレン等を溶媒とし、適当な酸存在下、例えば、硫酸又はトリフルオロメタンスルホン酸等の存在下、氷冷乃至室温下で行うことが出来る。原料である $\beta$ -テトラロン誘導体(X I V)はIndian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem., 37B(3), 281 (1998)に記載の合成法等により製造できる。

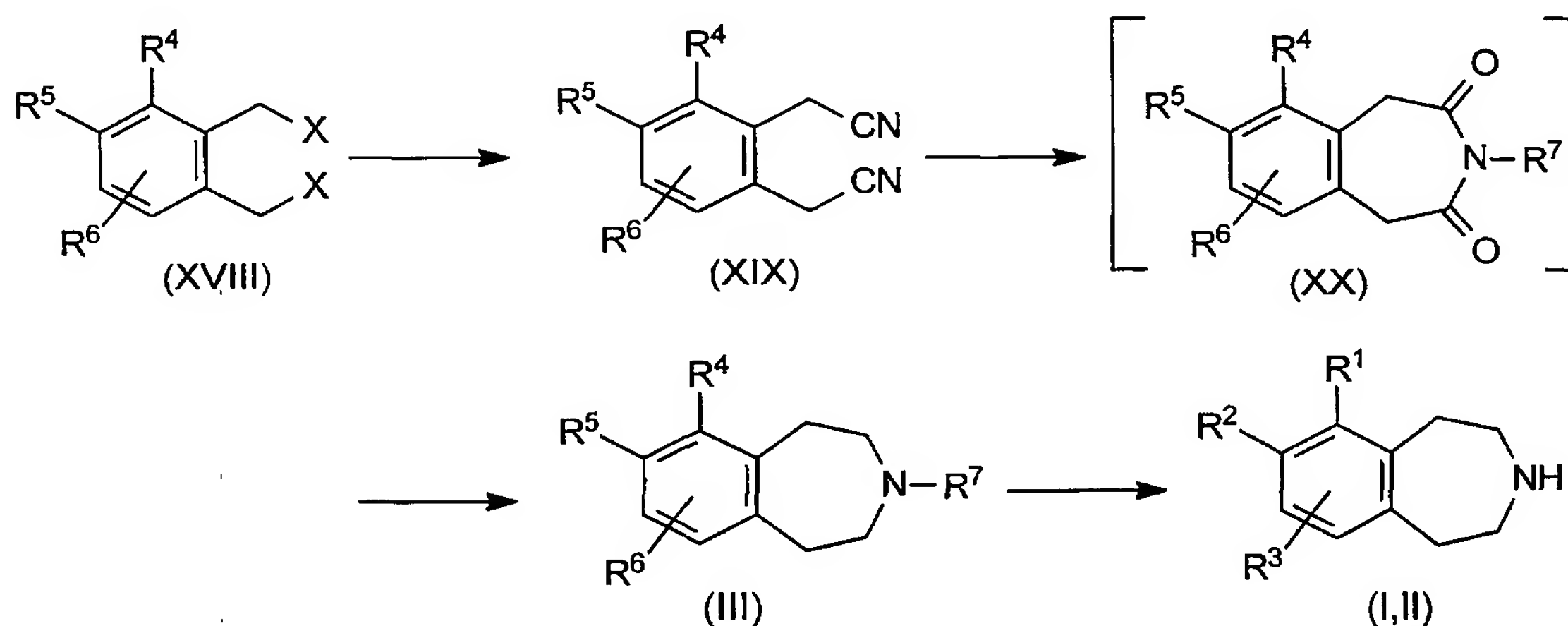
#### 第五製法



(式中、Xは、トシルオキシ、メシルオキシ又はハロ等を意味する。以下同様。)

本発明化合物 (I, II) は、J. Org. Chem., 56, 2937 (1991) に記載の合成法等に準じて製造できる。1, 2-ビス(ヒドロキシエチル)ベンゼン誘導体 (XVI) から製造できる化合物 (XVII) に適当なアミンを作用させることにより化合物 (III) を製造し、その後第一製造法に準じて本発明化合物 (I, II) を製造できる。

#### 第六製法



本発明化合物 (I, II) は、J. Med. Chem., 27, 918 (1984) に記載された合成法に準じて製造できる。所望とされる置換基を有する化合物 (XVIII) から常法によりシアノ体 (XIX) に導き、適当な酸存在下に分子内環化反応に処し化合物 (XX) を経て還元条件に付すことで製造できる。また、シアノ体 (XIX) を直接還元的に分子内環化の条件に付すことで化合物 (III) を製造し、その後第一製造法に準じて本発明化合物 (I, II) を製造できる。

このようにして製造された本発明化合物（I， I I）は遊離のまま、あるいはその塩として単離される。本発明化合物の塩は遊離の塩基である本発明化合物に通常の造塩反応を付すことにより製造できる。

また本発明化合物（I， I I）又はその塩は、その水和物、その溶媒和物、あるいは結晶多形の物質として単離精製される。単離精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適用して行われる。

各種の異性体は、適当な原料化合物を選択することにより、あるいは異性体間の物理的性質の差を利用して分離することができる。例えば、光学異性体は、適当な原料を選択することにより、あるいはラセミ化合物のラセミ分割法（例えば、一般的な光学活性な酸とのジアステレオマー塩に導き、光学分割する方法等）により立体化学的に純粋な異性体に導くことができる。

#### （処方）

本発明化合物（I， I I）は、一般的に用いられている種々の処方を適用できる。以下にその代表的な処方について説明する。

本発明化合物（I、 I I）又は製薬学的に許容されるその塩の1乃至2種以上を有効成分として含有する医薬組成物は、製薬学的に許容される担体を含むことができ、通常製剤化に用いられる担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、液剤、注射剤、座剤、軟膏、貼付剤等に調製され、経口的（舌下投与を含む）又は非経口的に投与される。

本発明化合物（I、 I I）又は製薬学的に許容されるその塩のヒトに対する臨床投与量は適用される患者の症状、体重、年齢、性別、投与ルート等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定されるが、通常成人1人当たり、1日につき1mg～1000mg、好ましくは、10mg～200mgの範囲で1日1回から数回に分け経口投与されるか、又は成人1人当たり、1日につき1mg～500mgの範囲で、1日1回から数回に分け静脈内投与されるか、又は、1日1時間～24時間の範囲で静脈内持続投与される。もちろん前記したように、投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もある。



本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、1つ又はそれ以上の活性物質が、少なくとも1つの不活性な希釈剤、例えば、乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えば、ステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤やデンプン、繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していても良い。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの糖衣又は胃溶性あるいは腸溶性のフィルムで被膜しても良い。

経口投与のための液体組成物は、製薬学的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば、精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に可溶化乃至溶解補助剤、湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していても良い。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば、注射剤用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油の様な植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80（商品名）等がある。この様な組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、可溶化乃至溶解補助剤のような添加剤を含んでも良い。これらは、例えば、バクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射溶媒に溶解して使用することもできる。

例えば、経口投与のための錠剤として以下の処方例をあげることができるが、本発明はこの処方例に限定されるものではない。

## (処方例)

## 3 m g 錠の組成

本発明化合物	3 m g
D-マンニトール	89.8 m g
コーンスターチ	22.4 m g
ヒドロキシプロピルセルロース	3.6 m g
ステアリン酸マグネシウム	1.2 m g
合 計	120 m g

## 3 m g 錠の製造法

本発明化合物 15 g、D-マンニトール 449 g、コーンスターチ 112 g を流動造粒コーティング装置を使用して均一に混合する。これに10%ヒドロキシプロピルセルロース溶液 180 g を噴蒸して造粒する。乾燥後、20メッシュの篩を通し、ステアリン酸マグネシウム 6 g を加えて混合し、ロータリー打錠機で7 m m × 8.4 R の臼杵を使用して1錠当たり3 m g の錠剤とする。

## 発明を実施するための最良の形態

次に、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

## (製造例)

以下に本発明化合物 (I, II) の製造法を詳細に説明する。なお、実施例で使用する原料化合物の合成を参考例として説明する。

## 参考例 1

2, 3-ジクロロベンゼンアセトアルデヒド及び2-(メチルアミノ)エタノールを、ナトリウム トリアセトキシボロヒドリドを用い還元的アミノ化を行い、2-[2-(2, 3-ジクロロフェニル)エチル]メチルアミノ]エタノールを得た。

## 参考例 2

2-[2-(2, 3-ジクロロフェニル)エチル]メチルアミノ]エタノール

を、五塩化リンを用い水酸基をクロロ基に変換後、分子内Friedel-Craft 反応を行い、6, 7-ジクロロ-3-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンを得た。

#### 参考例 3

2, 4-ジクロロフェニル酢酸を、塩化チオニルを用い酸クロライドとし、2-(メチルアミノ)エタノールと反応させ、アミド体を得た。得られたアミド体を、1 mol/L ボランテトラヒドロフラン溶液を用い還元し、2-[ [2-(2, 4-ジクロロフェニル)エチル]メチルアミノ]エタノールを得た。

#### 参考例 4

参考例 2 と同様の方法により 6, 8-ジクロロ-3-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンを得た。

#### 参考例 5

実施例 1 で得られた 6-クロロ-7-ニトロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン塩酸塩を、ジ炭酸ジ-tert-ブチルを用い窒素原子を保護した。これを、鉄粉を用い還元し、3-(tert-ブトキシカルボニル)-7-アミノ-6-クロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンを得た。

#### 参考例 6

参考例 5 で得られた化合物を、塩化アセチルを用いアセチル化し、7-アセチルアミノ-3-(tert-ブトキシカルボニル)-6-クロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンを得た。

#### 参考例 7

2, 3-ジフルオロフェニル酢酸及びアミノアセトアルデヒド ジエチルアセタールを、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール及び1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩を用いアミド化し、N-(ジエトキシエチル)-2, 3-ジフルオロベンゼンアセタミドを得た。

#### 参考例 8

N-(ジエトキシエチル)-2, 3-ジフルオロベンゼンアセタミドを、濃硫酸

及びトリフルオロメタンスルホン酸を用い環化し、1, 3-ジヒドロ-8, 9-ジフルオロ-2H-3-ベンゾアゼピン2-オンを得た。

#### 参考例 9

6-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンを、48%臭化水素酸を用い脱メチル化し、6-ヒドロキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンを得た。これを、無水酢酸を用い窒素原子をアセチル化した後、水素化ナトリウム及びブromoアセトアルデヒドジエチルアセタールを用いアルキル化し、3-アセチル-6-(2, 2-ジエトキシエトキシ)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンを得た。

#### 参考例 10

7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-6H-フロ[2, 3-g][3]ベンゾアゼピンを、ジ炭酸ジ-tert-ブチルを用い窒素原子を保護し、N-(tert-ブトキシカルボニル)-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-6H-フロ[2, 3-g][3]ベンゾアゼピンを得た。これを、n-ブチルリチウム及びヨウ化エチルを用いエチル化し、2-エチル-N-(tert-ブトキシカルボニル)-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-6H-フロ[2, 3-g][3]ベンゾアゼピンを得た。

#### 参考例 11

2-(2-クロロ-3-メトキシフェニル)エチルアミンを、ブromoアセトアルデヒドジエチルアセタールを用いアルキル化し、[2-(2-クロロ-3-メトキシフェニル)エチル]アミノアセトアルデヒドジエチルアセタールを得た。

#### 参考例 12

6-クロロ-3-メチル-7-ニトロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンを、鉄粉を用い還元し、7-アミノ-6-クロロ-3-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンを得た。

#### 参考例 13

参考例 12 と同様の方法を用いて、7-クロロ-3-メチル-8-ニトロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンから7-アミノ-8-クロロ-3

ーメチルー2, 3, 4, 5ーテトラヒドロー1Hー3ーベンゾアゼピンを得た。

#### 参考例 1 4

7ーアミノー8ークロロー3ーメチルー2, 3, 4, 5ーテトラヒドロー1Hー3ーベンゾアゼピンを、濃硫酸中濃硝酸を用いニトロ化し、8ーアミノー7ークロロー3ーメチルー6ーニトロー2, 3, 4, 5ーテトラヒドロー1Hー3ーベンゾアゼピンを得た。これを、酢酸及び濃硫酸中亜硝酸ナトリウムと反応させ、その後、その反応液を次亜りん酸ナトリウム及び酸化銅(Ⅱ)の水溶液に加え脱アミノ化し、7ークロロー3ーメチルー6ーニトロー2, 3, 4, 5ーテトラヒドロー1Hー3ーベンゾアゼピンを得た。

#### 参考例 1 5

4ーブロモー1, 2ージメチルベンゼンを、無水コハク酸及び塩化アルミニウムを用いアシル化し、3ー(2ーブロモー4, 5ージメチルベンゾイル)プロピオン酸と3ー(5ーブロモー2, 3ージメチルベンゾイル)プロピオン酸の混合物を得た。この混合物を、ヒドラジンをを用い還元することで、4ー(2ーブロモー4, 5ージメチルフェニル)ブタン酸と4ー(5ーブロモー2, 3ージメチルフェニル)ブタン酸の混合物を得た。この混合物を、無水酢酸中85%リン酸を加え環化し、5ーブロモー7, 8ージメチルー3, 4ージヒドロー1(2H)ーナフタレノンを得た。

#### 参考例 1 6

(3ークロロー2ーメチルフェニル)アセトアルデヒドとアミノアセトアルデヒド ジエチルアセタール4.61mlを、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウムを用い還元的アミノ化を行い、2ー(3ークロロー2ーメチルフェニル)エチル]アミノアセトアルデヒド ジエチルアセタールを得た。

#### 参考例 1 7

1, 3ージクロロー2ーエチルベンゼンを、テトラヒドロフラン中1, 2ージブロモエタン及びマグネシウム用い、塩化(3ークロロー2ーエチルフェニル)マグネシウムーテトラヒドロフラン溶液を調製した。これを、2ークロローNーメトキシNーメチルアセトアミドと反応させ、2ークロロー1ー(3ークロロー2ーエ



チルフェニル) エタノンを得た。

#### 参考例 18

2-クロロ-3-メチルベンゼンアセトニトリルを、水素化リチウムアルミニウムを用い還元し、2-クロロ-3-メチルベンゼンエタナミンを得た。

#### 参考例 19

4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4-オキソベンゾ [b] チオフェン-5-酢酸エチルエステルを、水素化ナトリウム及びジエチルホスホノ酢酸エチルを用い反応させ、5-エトキシカルボニルメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] チオフェン-4-イリデン酢酸 エチルエステルを得た。これを、10%パラジウム炭素を用い反応させ、4, 5-ビス (エトキシカルボニルメチル) ベンゾ [b] チオフェンを得た後、水素化リチウムアルミニウムを用い還元し、4, 5-ビス (2-ヒドロキシエチル) ベンゾ [b] チオフェンを得た。

#### 参考例 20

2-メトキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] チオフェン-4-オンを、1. 6Mブチルリチウムヘキサン溶液及びブromo酢酸エチルを用い反応させ、2-メトキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4-オキソベンゾ [b] チオフェン-5-酢酸 エチルエステルを得た。

#### 参考例 21

3, 4-ジメチルフェノールを、水素化ナトリウム及びブromoアセトアルデヒドジエチルアセタールを用い反応させ、3, 4-ジメチル-1-(2, 2-ジエトキシエトキシ) ベンゼンを得た。これを、ポリリン酸を用い環化させ、4, 5-ジメチルベンゾフランと5, 6-ジメチルベンゾフランの混合物を得た。この混合物を、N-ブromoこはく酸イミドでブrom化し、その後、青酸ナトリウムと反応させ、4, 5-ビスシアノメチルベンゾフランと5, 6-ビスシアノメチルベンゾフランの混合物を得た。この混合物を、臭化水素酢酸溶液中環化させた後、10Mボラン-ジメチルスルフィド錯体を用い還元し、6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-フロ [2, 3-h] [3] ベンゾアゼピンと7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-6H-フロ [3, 2-g] [3] ベンゾアゼピンの混合物を得た。この混合物を、ジ炭酸

ジ-tert-ブチルを用い窒素原子を保護し、7-(tert-ブトキシカルボニル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-フロ[2, 3-h][3]ベンゾアゼピン(21a)と8-(tert-ブトキシカルボニル)-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-6H-フロ[3, 2-g][3]ベンゾアゼピン(21b)を得た。

## 参考例 2 2

参考例 1 5 で得られた化合物を、水素化ほう素ナトリウムを用い反応させ、5-ブロモ-7, 8-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフトールを得た。続いてこれを、p-トルエンスルホン酸-水和物を用い反応させ、8-ブロモ-5, 6-ジメチル-1, 2-ジヒドロナフタレンを得た。これを、m-クロロペルオキシ安息香酸を用い酸化することで、5-ブロモ-7, 8-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 2-エポキシナフタレンを得た。これを、三ふっ化ほう素-ジエチルエーテル錯体を用い反応させることで、5-ブロモ-7, 8-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2(1H)-ナフタレノンを得た。

## 実施例 1

6-クロロ-3-メチル-7-ニトロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン 2.04 g および 1, 2-ジクロロエタン 17 ml の混液にクロル蟻酸 1-クロロエチル 1 ml を加え、加熱還流下で一夜攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、残留物にメタノール 15 ml を加え加熱還流下で 5 時間攪拌後、溶媒を減圧留去した。残留物に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、各 50 ml を加えクロロホルム(50 ml × 2)で抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して無色油状物を 1.06 g 得た。上で得た油状物を酢酸エチル 20 ml に溶解し、4 mol/L 塩酸-酢酸エチル 1.5 ml を加え、析出した不溶物を濾取して、6-クロロ-7-ニトロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン塩酸塩 1.2 g を白色固体として得た。

実施例 1 と同様の方法により実施例 2 ~ 4 の化合物を得た。

実施例 2 : 7-クロロ-8-ニトロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベ

## ンゾアゼピン塩酸塩

実施例 3 : 6, 8-ジクロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン塩酸塩

実施例 4 : 6, 7-ジクロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン塩酸塩

## 実施例 5

参考例 5 で得られた 3-(tert-ブトキシカルボニル)-7-アミノ-6-クロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン 90mg、酢酸エチル 2ml およびメタノール 1ml の混液に 4mol/L 塩酸-酢酸エチル溶液 0.5ml を加え室温で 2 時間攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、残留物を酢酸エチルで洗浄して 7-アミノ-6-クロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン塩酸塩 80mg を白色固体として得た。

## 実施例 6

実施例 5 と同様の方法により 7-アセチルアミノ-6-クロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン塩酸塩を得た。

## 実施例 7

3-(tert-ブトキシカルボニル)-7-アミノ-6-クロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン 0.18g、トリエチルアミン 0.09ml および 1, 2-ジクロロエタン 2ml の混液に氷冷下メタンスルホニルクロリド 0.05ml を加え室温で一夜攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 30ml を加え、クロロホルム (50ml × 2) で抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、3-(tert-ブトキシカルボニル)-6-クロロ-7-メシルアミノ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン 85mg を無色カラメルとして得、実施例 5 と同様の方法により 6-クロロ-7-メシルアミノ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン塩酸塩を得た。

## 実施例 8

7-アセチルアミノ-3-(tert-ブトキシカルボニル)-6-クロロ-2,

3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンO. 23 g およびN, N-ジメチルホルムアミド3 ml の混液に、氷冷下水素化ナトリウム(60%) 30 mg およびヨウ化メチルO. 05 ml を加え室温で5時間攪拌した。反応液に酢酸エチル50 ml を加え、水および飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、3-(tert-ブトキシカルボニル)-6-クロロ-7-アセチルメチルアミノ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンO. 21 g を無色無晶状粉末として得、実施例4と同様の方法により7-アセチルメチルアミノ-6-クロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン塩酸塩を得た。

#### 実施例9

7-アセチルメチルアミノ-6-クロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン100 mg および濃塩酸2 ml の混液を100°Cで2時間攪拌後、反応液の溶媒を留去した。残留物をアセトニトリルで洗浄後、得られた粗結晶を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液30 ml に分散、酢酸エチル(50 ml × 2)で抽出し、抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をメタノール3 ml および酢酸エチル3 ml に溶解し、4 mol/L塩酸-酢酸エチルO. 4 ml を加え室温で1時間攪拌した後に溶媒を減圧留去した。残留物を酢酸エチルで洗浄して、6-クロロ-7-メチルアミノ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン塩酸塩45 mg を白色固体として得た。

#### 実施例10

1, 3-ジヒドロ-8, 9-ジフルオロ-2H-3-ベンゾアゼピン-2-オンO. 26 g を酢酸5 ml に溶解し10%パラジウム炭素50 mg を加え、水素気流下5時間攪拌した。反応終了後、セライト濾過により不溶物を除き、濾液を濃縮した。この還元体に1Mボランテトラヒドロフラン溶液(3.3 ml)を加え室温にて終夜攪拌した。反応液にメタノール2 ml を加えた後1 mol/L塩酸水5 ml を加え2時間還流した。反応液を冷却後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残渣に水15 ml、1 mol/L水酸化ナトリウム5 ml を加えた後クロロホルムを用いて抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した後、減圧下に

溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製した。得られた精製物を 4 mol/L 塩酸-酢酸エチル溶液 0.5 ml に溶解、攪拌した。析出物を濾取、減圧下にて乾燥し、6, 7-ジフルオロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン塩酸塩 0.14 g を白色固体として得た。

#### 実施例 11

実施例 10 と同様の方法により 7-フルオロ-6-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン塩酸塩を得た。

#### 実施例 12

2-(2-クロロ-3-メトキシフェニル)エチル]アミノアセトアルデヒド ジエチルアセタール 1.50 g を氷冷下濃硫酸 10 ml 中に加え室温にて 1 時間攪拌した。反応液を冷水中にあげ 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え中和し酢酸エチル用いて抽出した。有機層を合わせ、水、飽和食塩水を用いて洗浄後無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。溶媒留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、9-クロロ-8-メトキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン 85 mg を得た。これをテトラヒドロフラン 2 ml、0.5 M リン酸二水素ナトリウム水溶液 2 ml の混合溶媒に溶解しナトリウムシアノボロヒドリド 0.25 g を加え室温にて 1 時間反応させた。反応液に飽和重曹水を加えた後クロロホルムを加え有機層を分離した。水層をクロロホルムを用いて洗浄し、有機層を合わせ、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。溶媒留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、得られた淡黄色油状物を 4 mol/L 塩酸-酢酸エチル溶液に溶解させ析出した結晶を濾取、減圧下乾燥し、6-クロロ-7-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン塩酸塩 54 mg を白色固体として得た。

#### 実施例 13

7-アミノ-6-クロロ-3-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン 0.40 g の水溶液 (2.5 ml) に 47% 臭化水素水溶液 1 ml を加え、20 分間加熱還流した。反応液を氷冷し、亜硝酸ナトリウム 0.13 g を反応液の温度が 10°C 以上を越えない様に少量ずつ加えた後 20 分間攪拌した。この反



応液を、臭化銅（I）0.33 gの水溶液（2 ml）と47%臭化水素水溶液0.65 mlとを混合した溶液に、氷冷下反応液の温度が10℃を越えない様に滴下した後2時間攪拌した。反応液を氷水にあげ、1 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とした後、酢酸エチルを用いて抽出し無水硫酸ナトリウムにより乾燥した。減圧下溶媒留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、7-ブロモ-6-クロロ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン0.16 gを淡褐色油状物として得、実施例1と同様の方法により7-ブロモ-6-クロロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン塩酸塩47 mgを無色固体として得た。

#### 実施例 14

塩化銅（I）1.19 gの水溶液（5 ml）にシアン化カリウム3.13 gの水溶液（9 ml）を加え、室温にて30分間攪拌した後、ベンゼン32 mlを加えてシアン化銅（I）溶液を調整した。7-アミノ-6-クロロ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン1.20 gの2N塩酸水溶液（21 ml）に、氷冷下亜硝酸ナトリウム0.59 gを反応液の温度が10℃を越えない様に少量ずつ加えた後30分間攪拌した。この反応液にトルエン24 mlを加え、水層を炭酸ナトリウムで中和した。この溶液を、先に調整したシアン化銅（I）溶液に、氷冷下反応液の温度が10℃を越えない様に滴下した後30分間攪拌し、室温にもどして一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、10%炭酸ナトリウム水溶液を用いて洗浄し無水硫酸ナトリウムにより乾燥した。減圧下溶媒留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、6-クロロ-7-シアノ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン0.75 gを淡褐色固体として得、実施例1と同様の方法により6-クロロ-7-シアノ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン塩酸塩428 mgを無色固体として得た。

#### 実施例 15

参考例8と同様の方法を用いて、6-アミノ-7-クロロ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンを得、実施例13と同様の方法を用いて7-クロロ-6-ブロモ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾ

アゼピン塩酸塩を得た。

#### 実施例 16

7-アミノ-6-クロロ-3-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン0. 58 gを48%テトラフルオロほう酸水溶液1. 26 mlに溶解し、氷冷下亜硝酸ナトリウム0. 19 gを少量ずつ加えた後1時間攪拌した。反応液の水を減圧下にて留去した後、160°Cにて3時間攪拌した。反応液を冷却後飽和アンモニア水で希釈した後、クロロホルムを用いて抽出し無水硫酸ナトリウムにより乾燥した。減圧下溶媒留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、6-クロロ-7-フルオロ-3-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン0. 48 gを淡褐色油状物として得、実施例1と同様の方法を用いて6-クロロ-7-フルオロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン塩酸塩を得た。

#### 実施例 17

5-ブロモ-7, 8-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2(1H)-ナフタレノン0. 79 gをクロロホルム45 mlに溶解し、氷冷下濃硫酸19 mlを加え、室温にて5分攪拌、アジ化ナトリウム406 mgを25分かけて加えた後、室温にて7時間攪拌した。反応液を氷にあけ、溶解後クロロホルムにて抽出、合わせた有機層を飽和重曹水、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥し、溶媒を留去、6-ブロモ-8, 9-ジメチル-2-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンと6-ブロモ-8, 9-ジメチル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾアゼピンの混合物718 mgを得た。上記工程を再度繰り返した後、得られた混合物816 mgをテトラヒドロフラン75 mlに溶解し、1Nボラン-テトラヒドロフラン錯体, テトラヒドロフラン溶液15. 2 mlを加え、室温にて1時間、60°Cにて2時間半攪拌した。反応液に1mol/L塩酸水152 mlを加え、40分加熱還流後、1mol/L水酸化ナトリウム水溶液にて塩基性にし、クロロホルムにて抽出、合わせた有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥し、溶媒を留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、得られた生成物を4mol/L塩酸-酢酸エチル溶

液で処理し、9-ブロモ-6, 7-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン塩酸塩 161 mg を無色固体として得た。

#### 実施例 18

9-ブロモ-6, 7-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン 128 mg をエタノール 20 ml に溶解し、10%パラジウムカーボン 20 mg を加え、一気圧水素雰囲気下、室温にて終夜攪拌した。反応液をセライト濾過後、溶媒を留去、飽和重曹水を加えた後、酢酸エチルで抽出、合わせた有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水炭酸カリウムにより乾燥し、溶媒を留去した。原料の消失を認めるまで、再度同様の反応操作を行い、反応液をセライト濾過後、溶媒を留去、得られた生成物を 4 mol/L 塩酸-酢酸エチル溶液で処理し、エタノール-ジエチルエーテルから再結晶を行い 6, 7-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン塩酸塩 50 mg を無色固体として得た。

#### 実施例 19

実施例 12 と同様の方法を用いて、7-クロロ-6-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン塩酸塩を得た。

#### 実施例 20

参考例 16 及び実施例 12 と同様の方法を用いて 7-クロロ-6-エチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン塩酸塩を得た。

#### 実施例 21

参考例 11 並びに実施例 12 と同様の方法を用いて 6-クロロ-7-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン塩酸塩を得た。

#### 実施例 22

参考例 9 で得られた 3-アセチル-6-(2, 2-ジエトキシエトキシ)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン 1.65 g のベンゼン溶液 (30 ml) にポリリン酸 1.65 g を加え 30 分間加熱環流した。反応液を冷却後、有機層とポリリン酸を分離し、有機層を酢酸エチルで希釈し水、飽和食塩水を用いて洗浄し無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。溶媒留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、生成物と原料の 2:3 の混合物として得

た。得られた混合物をメタノール20mlに溶解し、40%水酸化カリウム水溶液9mlを加え70°Cにて4時間反応させた。反応液を冷却後クロロホルムを用いて抽出し、有機層を合わせ、水、飽和食塩水を用いて洗浄後無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。溶媒留去後、残渣をテトラヒドロフランに溶解しジ炭酸ジ tert -ブチル0.50gを加え室温で1時間攪拌した。溶媒留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、得られた生成物を4mol/L塩酸-酢酸エチル溶液で処理し、7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-6H-フロ[2, 3-g] [3] ベンゾアゼピン塩酸塩28mgを無色固体として得た。

実施例5と同様の方法により実施例23~25の化合物を得た。

実施例23: 2-エチルー7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-6H-フロ[2, 3-g] [3] ベンゾアゼピン塩酸塩

実施例24: 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-フロ[2, 3-h] [3] ベンゾアゼピン塩酸塩

実施例25: 7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-6H-フロ[3, 2-g] [3] ベンゾアゼピン塩酸塩

#### 実施例26

4, 5-ビス(2-ヒドロキシエチル)ベンゾ[b]チオフェン300mgをテトラヒドロフラン10mlに溶解し、-20度に冷却した後、塩化p-トルエンスルホン酸540mg、トリエチルアミン393μl、触媒量のジメチルアミノピリジンを加え室温で113時間攪拌した。その後、更に塩化p-トルエンスルホン酸540mg、トリエチルアミン393μlを加え室温で24時間攪拌した。反応液を濾過しジエチルエーテルで洗浄した後、濾液を10%クエン酸水溶液、飽和重曹水、飽和食塩水により順次洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムにより乾燥した後、溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ある程度に濃縮した後、ジオキサン30mlを加え、減圧下、溶媒量が15ml程度になるまで濃縮した。この溶液に炭酸カリウム3.00gを加え、加熱環流下、ベンジルアミン516μlとジオキサン10mlの混合液を1時間かけて滴下した。更に40時間加熱環流した後、反応液を冷却し濾過した。濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリ

カゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し 8-ベンジルー 7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-6H-チエノ [3, 2-g] [3] ベンゾアゼピン 269mg を得、実施例 1 と同様の方法により 7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-6H-チエノ [3, 2-g] [3] ベンゾアゼピン塩酸塩を得た。

#### 実施例 27

参考例 15 並びに実施例 26 と同様の方法を用いて 2-メトキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4-オキソベンゾ [b] チオフェン-5-酢酸 エチルエステルから 2-メトキシ-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-6H-チエノ [3, 2-g] [3] ベンゾアゼピン塩酸塩を得た。

参考例及び実施例で得られた化合物の化学構造式と物理化学的性状を以下の表に示す。

表中の記号は以下の意味を示す。

Rf. : 参考例番号

Ex. : 実施例番号

Ac : アセチル

Me : メチル

Et : エチル

Pr : プロピル

iPr : イソプロピル

Allyl : アリル

Ph : フェニル

NMR : 核磁気共鳴スペクトル (特記しない限り DMSO-d<sub>6</sub>、TMS 内部標準) δ :



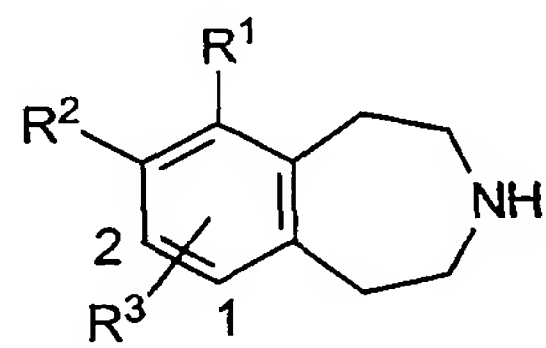
表 1

Rf.	Data
1	NMR: 2.26 (3H, s), 2.42-2.50 (2H, m), 2.53-2.62 (2H, m), 2.84-2.93 (2H, m), 3.40-3.48 (2H, m), 3.64 (1H, t), 7.28 (1H, dd), 7.36 (1H, dd), 7.48 (1H, dd)
2	NMR: 2.23 (3H, s), 2.42-2.50 (4H, m), 2.87-2.94 (2H, m), 3.11-3.19 (2H, m), 7.14 (1H, d), 7.37 (1H, d)
3	NMR (CDCl <sub>3</sub> ): 2.35 (3H, s), 2.55-2.70 (4H, m), 2.83-2.92 (2H, m), 3.52-3.63 (2H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 7.35-7.37 (1H, m)
4	NMR (CDCl <sub>3</sub> ): 2.36 (3H, s), 2.50-2.70 (4H, m), 2.85-2.95 (2H, m), 3.13-3.18 (2H, m), 7.00 (1H, d), 7.23-7.28 (1H, m)
5	NMR (CDCl <sub>3</sub> ): 1.46 (9H, s), 2.75-2.85 (2H, m), 3.10-3.15 (2H, m), 3.45-3.60 (4H, m), 6.56 (1H, d), 6.82 (1H, d)
6	NMR (CDCl <sub>3</sub> ): 2.23 (3H, s), 2.85-2.95 (2H, m), 3.10-3.20 (2H, m), 3.50-3.60 (4H, m), 7.03 (1H, d), 7.64 (1H, br), 8.10 (1H, d)
7	NMR: 1.16 (6H, t), 3.33-3.41 (2H, m), 3.42-3.55 (2H, m), 3.60-3.73 (4H, m), 4.46 (1H, t), 5.68-5.82 (1H, brs), 7.16-7.40 (3H, m)
8	NMR: 3.62 (2H, s), 6.21-6.33 (2H, m), 6.91-7.00 (1H, m), 7.02-7.15 (1H, m), 7.68-7.82 (1H, brs).
9	NMR: 1.14 (6H, t), 2.04 (1.5H, s), 2.05 (1.5H, s), 2.78-3.04 (4H, m), 3.45-3.78 (8H, m), 3.88-3.95 (2H, m), 4.81 (1H, t), 6.74-6.81 (1H, m), 6.82-6.90 (1H, m), 7.03-7.11 (1H, s)
10	NMR (CDCl <sub>3</sub> ): 1.31 (3H, t), 1.49 (9H, s), 2.77 (2H, q), 2.94-3.06 (2H, m), 3.16-3.27 (2H, m), 3.53-3.68 (4H, m), 6.32 (1H, s), 6.93 (1H, d), 7.19 (1H, d)
11	NMR (CDCl <sub>3</sub> ): 1.19 (6H, t), 2.77 (2H, d), 2.86-2.98 (4H, m), 3.48-3.59 (2H, m), 3.64-3.75 (2H, m), 3.89 (3H, s), 4.60 (1H, t), 6.78-6.90 (2H, m), 7.15 (1H, t)
12	NMR: 2.21 (3H, s), 2.39-2.42 (4H, m), 2.71-2.74 (2H, m), 3.00-3.03 (2H, m), 5.05-5.07 (2H, m), 6.54 (1H, d), 6.90 (1H, d)
13	NMR: 2.23 (3H, s), 2.37-2.41 (4H, m), 2.65-2.68 (4H, m), 5.00-5.03 (2H, m), 6.55 (1H, s), 6.92 (1H, s)
14	NMR: 2.24 (3H, s), 2.42-2.47 (4H, m), 2.88-2.91 (2H, m), 3.08-3.11 (2H, m), 7.60-7.65 (2H, m)
15	NMR (CDCl <sub>3</sub> ): 2.03-2.15 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.60-2.68 (2H, m), 2.97 (2H, t), 7.52 (1H, s)
16	NMR (CDCl <sub>3</sub> ): 1.20 (6H, t), 2.37 (3H, s), 2.77 (2H, d), 2.84 (4H, s), 3.46-3.60 (2H, m), 3.63-3.76 (2H, m), 4.59 (1H, t), 7.02-7.08 (2H, m), 7.19-7.26 (1H, m)

表 2

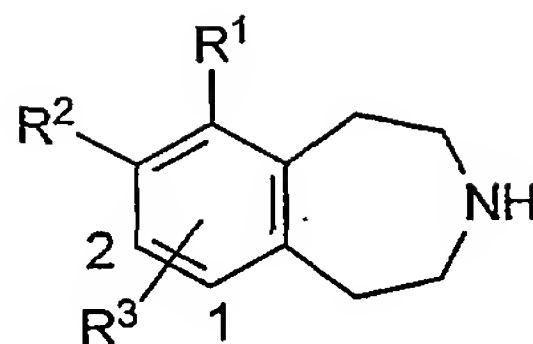
Rf.	Data
17	NMR(CDCl <sub>3</sub> ): 1.23 (3H, t), 2.87 (2H, q), 4.56 (2H, s), 7.23 (1H, t), 7.37 (1H, dd), 7.52 (1H, dd)
18	NMR(CDCl <sub>3</sub> ): 1.30 (2H, br), 2.39 (3H, s), 2.85–3.02 (4H, m), 7.00–7.14 (3H, m)
19	NMR: 2.86–2.94 (2H, m), 3.11–3.19 (2H, m), 3.54–3.67 (4H, m), 4.67–4.81 (2H, m), 7.19 (1H, d), 7.51 (1H, d), 7.70 (1H, d), 7.73 (1H, d)
20	NMR: 1.28 (3H, t), 1.96–2.60 (3H, m), 2.83–3.07 (4H, m), 3.85 (3H, s), 4.17 (2H, q), 6.38 (1H, s)
21a	NMR(CDCl <sub>3</sub> ): 1.48 (9H, s), 2.94–3.04 (2H, m), 3.06–3.15 (2H, m), 3.53–3.68 (4H, m), 6.73–6.78 (1H, m), 7.06 (1H, d), 7.26 (1H, d), 7.59 (1H, d)
21b	NMR(CDCl <sub>3</sub> ): 1.48 (9H, s), 2.93–3.02 (4H, m), 3.53–3.63 (4H, m), 6.68 (1H, dd), 7.27 (1H, s), 7.33 (1H, s), 7.56 (1H, d)
22	NMR(CDCl <sub>3</sub> ): 2.10 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.53–2.62 (2H, m), 3.14–3.24 (2H, m), 3.54 (2H, s), 7.32 (1H, s).

表 3



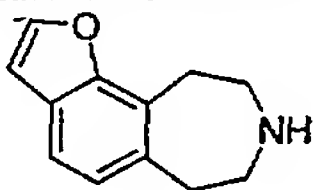
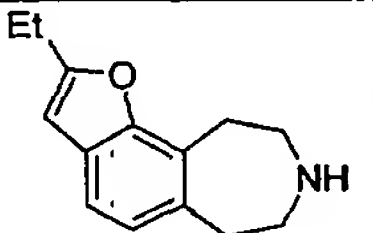
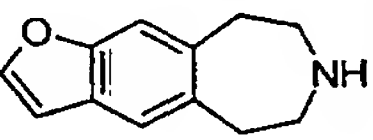
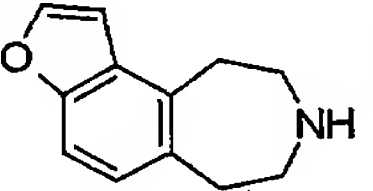
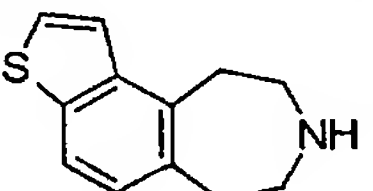
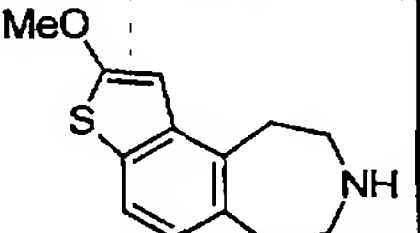
Ex.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Data
1	Cl	NO <sub>2</sub>	H	NMR: 3.15–3.35 (6H, m), 3.40–3.50 (2H, m), 7.45 (1H, d), 7.85 (1H, d), 9.63 (2H, br)
2	H	NO <sub>2</sub>	2-Cl	NMR: 3.15–3.30 (8H, m), 7.68 (1H, s), 7.99 (1H, s), 9.40–9.70 (2H, br)
3	H	Cl	1-Cl	NMR: 3.10–3.25 (6H, m), 3.30–3.40 (2H, m), 7.35 (1H, d), 7.52 (1H, d), 9.57 (2H, br)
4	Cl	Cl	H	NMR: 3.10–3.22 (6H, m), 3.35–3.44 (2H, m), 7.24 (1H, d), 7.48 (1H, d), 9.51 (2H, br)
5	Cl	NH <sub>2</sub>	H	NMR: 3.10 (4H, br), 3.17 (2H, br), 3.32 (2H, br), 6.95–7.10 (2H, m), 7.44 (3H, br), 9.56 (2H, br)
6	Cl	NHAc	H	NMR: 2.08 (3H, s), 3.10–3.25 (6H, m), 3.35–3.45 (2H, m), 7.16 (1H, d), 7.47 (1H, d), 9.45 (2H, br), 9.51 (1H, s)

表 4



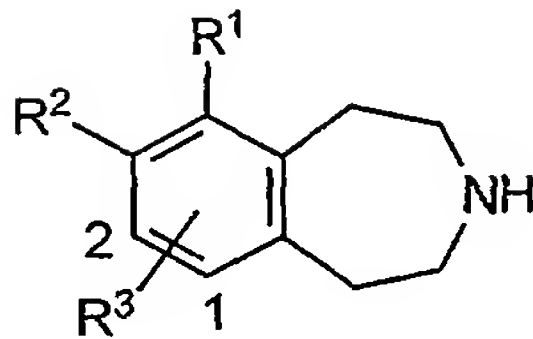
Ex.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Data
7	Cl	NHSO <sub>2</sub> Me	H	NMR: 3.03 (3H, s), 3.10–3.25 (6H, m), 3.30–3.45 (2H, m), 7.20 (1H, d), 7.29 (1H, d), 9.47 (2H, br)
8	Cl	NMeAc	H	NMR: 1.66 (3H, s), 3.04 (3H, s), 3.15–3.30 (6H, m), 3.40–3.45 (2H, m), 7.31 (1H, d), 7.36 (1H, d), 9.58 (2H, br)
9	Cl	NHMe	H	NMR: 2.76 (3H, s), 3.00–3.20 (6H, m), 3.35–3.40 (2H, m), 6.58 (1H, d), 6.95 (2H, br), 7.04 (1H, d), 9.57 (2H, br)
10	F	F	H	NMR: 3.16 (4H, br), 3.20 (4H, br), 7.05–7.10 (1H, m), 7.15–7.30 (1H, m), 9.59 (2H, br)
11	Me	F	H	NMR: 2.19, (3H, s), 2.20 (3H, s), 3.05–3.20 (8H, m), 6.90–7.00 (1H, m), 7.00–7.10 (1H, m), 9.30–9.65 (2H, br)
12	Cl	OMe	H	NMR: 3.01–3.50 (8H, m), 3.83 (3H, s), 6.97 (1H, d), 7.16 (1H, d), 9.00–9.29 (2H, br)
13	Cl	Br	H	NMR: 3.12–3.23 (6H, m), 3.42–3.45 (2H, m), 7.16 (1H, d), 7.60 (1H, d), 9.44 (2H, brs)
14	Cl	CN	H	NMR: 3.18–3.25 (4H, m), 3.29–3.31 (2H, m), 3.42–3.44 (2H, m), 7.43 (1H, d), 7.82 (1H, d), 9.69 (2H, br)
15	Br	Cl	H	NMR: 3.16–3.23 (6H, m), 3.40–3.45 (2H, m), 7.27 (1H, d), 7.43 (1H, d), 9.45 (2H, br)
16	Cl	F	H	NMR: 3.18–3.20 (6H, m), 3.38–3.39 (2H, m), 7.24–7.26 (2H, m), 9.61 (2H, br)
17	Me	Me	1-Br	NMR: 2.16 (3H, s), 2.23 (3H, s), 3.08–3.17 (4H, m), 3.17–3.23 (2H, m), 3.29–3.36 (2H, m), 7.35 (1H, s), 9.29 (2H, br)
18	Me	Me	H	NMR: 2.19 (3H, s), 2.23 (3H, s), 3.00–3.05 (2H, m), 3.08–3.13 (6H, m), 6.91 (1H, d), 6.96 (1H, d), 9.08 (2H, br)
19	Me	Cl	H	NMR: 2.37 (3H, s), 3.02–3.10 (2H, m), 3.11–3.20 (6H, m), 7.07 (1H, d), 7.25 (1H, d), 8.92 (2H, br)
20	Et	Cl	H	NMR: 1.05 (3H, t), 2.82 (2H, q), 3.05–3.23 (8H, m), 7.08 (1H, d), 7.24 (1H, d), 9.38 (2H, br)
21	Cl	Me	H	NMR: 2.32 (3H, s), 3.08–3.23 (6H, m), 3.31–3.39 (2H, m), 7.10 (1H, d), 7.18 (1H, d), 9.20 (2H, br)

表 5

Ex.	Structure	Data
22		NMR: 3. 18–3. 36 (6H, m), 3. 36–3. 50 (2H, m), 6. 94 (1H, d), 7. 12 (1H, d), 7. 44 (1H, d), 7. 98 (1H, d), 9. 64–10. 00 (2H, br)
23		NMR: 1. 27 (3H, t), 2. 78 (2H, q), 3. 10–3. 43 (8H, m), 6. 56 (1H, d), 7. 05 (1H, d), 7. 31 (1H, d), 9. 03–9. 28 (2H, br)
24		NMR: 3. 10–3. 28 (8H, m), 6. 86–6. 92 (1H, m), 7. 43–7. 52 (2H, m), 7. 91–7. 98 (1H, m), 9. 54 (2H, br)
25		NMR: 3. 10–3. 42 (8H, m), 7. 04–7. 11 (1H, m), 7. 16 (1H, d), 7. 39 (1H, d), 7. 94– 8. 00 (1H, m), 9. 52 (2H, br)
26		NMR: 3. 14–3. 30 (6H, m), 3. 48–3. 56 (2H, m), 7. 23 (1H, d), 7. 62 (1H, d), 7. 77 (1H, d), 7. 81 (1H, d), 9. 52 (2H, brs)
27		NMR: 3. 10–3. 45 (8H, m), 3. 98 (3H, s), 6. 78 (1H, s), 7. 05 (1H, d), 7. 54 (1H, d), 9. 52 (2H, br)

以下、実施例に記載されているものの他に、前述の製造法、参考例及び実施例の製造法、通常の当業者にとって公知の製造法及びそれらの変法を用い、特別の実験を必要とせずに表 6 及び 7 の化合物を得ることができる。

表 6



No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
1	Br	F	H
2	I	F	H
3	Et	F	H
4	Pr	F	H
5	iPr	F	H
6	F	Cl	H
7	I	Cl	H
8	CN	Cl	H
9	Pr	Cl	H
10	iPr	Cl	H
11	F	Br	H
12	Br	Br	H
13	I	Br	H
14	CN	Br	H
15	Pr	Br	H
16	iPr	Br	H
17	Me	Br	H
18	Et	Br	H
19	F	I	H
20	Cl	I	H
21	Br	I	H
22	I	I	H
23	CN	I	H
24	Pr	I	H
25	iPr	I	H
26	Me	I	H

No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
27	Et	I	H
28	F	CN	H
29	Br	CN	H
30	I	CN	H
31	CN	CN	H
32	Pr	CN	H
33	iPr	CN	H
34	Me	CN	H
35	Et	CN	H
36	F	Me	H
37	Br	Me	H
38	I	Me	H
39	CN	Me	H
40	Pr	Me	H
41	iPr	Me	H
42	Et	Me	H
43	F	Et	H
44	Cl	Et	H
45	Br	Et	H
46	I	Et	H
47	CN	Et	H
48	Pr	Et	H
49	iPr	Et	H
50	Me	Et	H
51	Et	Et	H
52	F	Pr	H

No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
53	Cl	Pr	H
54	Br	Pr	H
55	I	Pr	H
56	CN	Pr	H
57	Pr	Pr	H
58	iPr	Pr	H
59	Me	Pr	H
60	Et	Pr	H
61	F	iPr	H
62	Cl	iPr	H
63	Br	iPr	H
64	I	iPr	H
65	CN	iPr	H
66	Pr	iPr	H
67	iPr	iPr	H
68	Me	iPr	H
69	Et	iPr	H
70	H	Cl	2-Cl
71	H	Cl	2-Br
72	H	Br	2-Cl
73	H	Br	2-Br
74	S-Allyl	Cl	H
75	S-Ph	Cl	H
76	O-Ph	Cl	H



表 7

No.	Structure	No.	Structure	No.	Structure
77		81		85	
78		82		86	
79		83		87	
80		84			

(薬理試験例)

以下に本発明化合物 (I、II) の 5-HT<sub>2C</sub> 受容体に対する結合実験及びラットを用いた動物実験を詳細に説明する。

実施例 28

5-HT<sub>2C</sub> 受容体に対する結合実験

5-HT<sub>2C</sub> 受容体に対する結合実験は、A. Pazos et al., Eur. J. Pharmacol., 106, 539-546 (1985) 又は、S. havlik and S. J. Peroutka, Brain Res., 584, 191-196 (1992) の方法により [<sup>3</sup>H] 5-HT 結合分析により実施した。

上記方法を用い、受容体結合リガンドの 50% を阻害する薬物濃度 (IC<sub>50</sub> 値) を求め、受容体に対する親和性を表す K<sub>i</sub> 値は以下の式で換算した:  $K_i = IC_{50} / (1 + [L] / [K_d])$  ([L]: リガンド濃度、[K<sub>d</sub>]: 解離定数)

この結果を表 8 に示す。

表 8

5-HT<sub>2C</sub>受容体結合実験)

試験化合物	K <sub>i</sub> (nM)
実施例 1	14.0
実施例 4	8.8
実施例 13	2.4
実施例 14	5.1
実施例 21	2.9
実施例 26	5.0
mCPP	16.0

mCPP (1-(m-クロロフェニル) ピペラジン) は、5-HT<sub>2C</sub>受容体アゴニストであることが報告されている (Life Science, 43, 1297 (1993)等)。

## 実施例 29

ラットを用いた動物実験：ラット陰茎勃起惹起作用

5-HT<sub>2C</sub>受容体刺激により、陰茎勃起を誘発すること及びその試験方法が報告されている (Berendsen & Broekkamp, Eur. J. Pharmacol., 135, 179-184 (1987))。

上記試験方法に準じ、雄性ウイスターラット5匹に試験化合物を経口投与し、投与直後から、30分間の陰茎勃起回数を測定し、ベヒクル投与群 (蒸留水投与) と比較した。比較結果より、試験化合物の統計学的に有意な反応の認められる最小有効用量を求めた。

この結果を表9に示す。

表 9

ラット陰茎勃起惹起作用 (mg/kg, po)

試験化合物	最小有効用量
実施例 4	1.0
実施例 13	0.3
実施例 14	3.0
実施例 21	3.0
mCPP	3.0

このように本発明化合物（I、II）には、5-HT<sub>2C</sub>受容体アゴニストであるmCPPと比べ、同等以上の5-HT<sub>2C</sub>受容体に対する親和性を有する化合物が観察された。さらに本発明化合物（I、II）には、ラット陰莖勃起惹起作用に関してもmCPPと比べ、同等以上の活性を有する化合物が観察された。

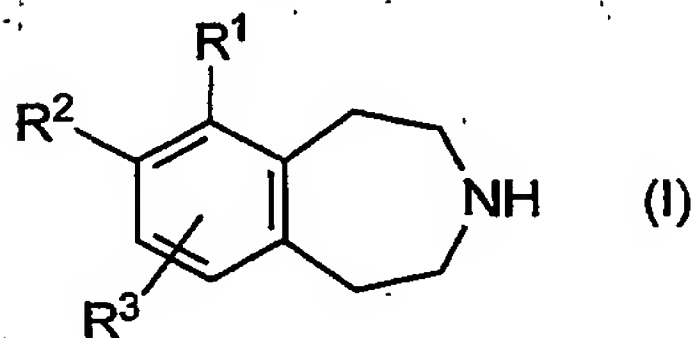
以上のことより本願発明化合物（I、II）は、優れた5-HT<sub>2C</sub>受容体アゴニストであることが確認された。

#### 産業上の利用の可能性

本発明化合物（I、II）は、薬理試験により、優れた5-HT<sub>2C</sub>受容体アゴニストであることが確認された。従って、本発明化合物（I、II）は、5-HT<sub>2C</sub>受容体が関与する性機能障害、肥満症、過食症、不安、うつ又は睡眠障害等の中枢神経系疾患の治療に有用である。

## 請求の範囲

1. 下記式 (I) で示されるベンゾアゼピン誘導体又は製薬学的に許容されるその塩を有効成分とする 5-HT<sub>2</sub> 受容体アゴニスト。



(式中の記号は以下の意味を示す)

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 及び R<sup>3</sup> : 同一又は異なって-H、置換されていても良い低級アルキル、置換されていても良い低級アルケニル、アシル、-OH、-O-置換されていても良い炭化水素基、-SH、-S-置換されていても良い炭化水素基、アミノ、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ、窒素が低級アルキルで置換されていても良いアシルアミノ、ハロ、ニトロ又はシアノ

さらに、R<sup>2</sup>はR<sup>1</sup>又は隣接するR<sup>3</sup>と一体となって置換されていても良いヘテロ芳香環を形成しても良い)

2. R<sup>1</sup> 及び R<sup>3</sup> が同一又は異なって-H、低級アルキル又はハロであり、R<sup>2</sup> が低級アルキル又はハロである請求の範囲第 1 項記載の 5-HT<sub>2</sub> 受容体アゴニスト。

3. R<sup>1</sup> がハロであり、R<sup>2</sup> が低級アルキル又はハロであり、R<sup>3</sup> が-Hである請求の範囲第 2 項記載の 5-HT<sub>2</sub> 受容体アゴニスト。

4. 6, 7-ジクロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン、7-ブロモ-6-クロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン若しくは6-クロロ-7-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン又は製薬学的に許容されるその塩である請求の範囲第 3 項記載の 5-HT<sub>2</sub> 受容体アゴニスト。

5. 性機能障害の治療薬である請求の範囲第 1 項記載の 5-HT<sub>2</sub> 受容体アゴニスト。

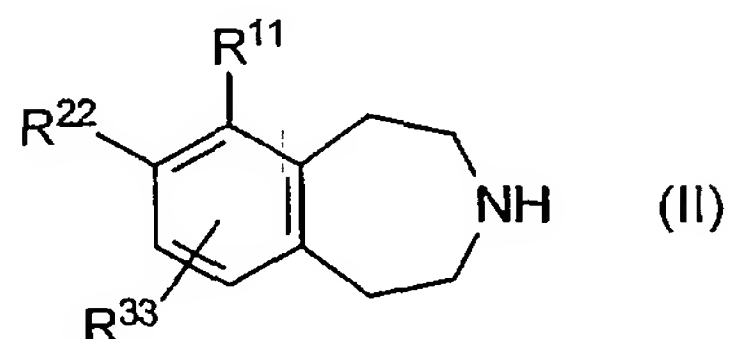
6. 勃起不全症の治療薬である請求の範囲第 5 項記載の 5-HT<sub>2</sub> 受容体アゴニスト。

7. 性機能障害の治療薬の製造の為の請求の範囲第 1 項記載の 5-HT<sub>2</sub> 受容体

アゴニストの使用。

8. 請求の範囲第1項記載の5-HT<sub>2</sub>受容体アゴニストの治療有効量を患者に投与することを含む、性機能障害の治療方法。

9. 下記式(II)で示されるベンゾアゼピン誘導体又は製薬学的に許容されるその塩。



(式中の記号は以下の意味を示す)

R<sup>11</sup>及びR<sup>33</sup>: どちらか一方は-H、低級アルキル、アミノ、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ、窒素に低級アルキルを有していても良いアシルアミノ、ハロ、ニトロ又はシアノであり、他方は低級アルキル、アミノ、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ、窒素に低級アルキルを有していても良いアシルアミノ、ハロ、ニトロ又はシアノ

R<sup>22</sup>: 低級アルキル、-OH、-O-低級アルキル、アミノ、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ、窒素が低級アルキルで置換されていても良いアシルアミノ、ハロ、ニトロ又はシアノ

さらに、R<sup>22</sup>はR<sup>11</sup>又は隣接するR<sup>33</sup>と一体となって低級アルキル、-OH又は-O-低級アルキルで置換されていても良いヘテロ芳香環を形成しても良い  
但し、

1) R<sup>11</sup>がハロでありR<sup>22</sup>がアミノである場合はR<sup>33</sup>はハロ以外の基を示す

2) R<sup>22</sup>が-OH又はメトキシである場合はR<sup>11</sup>及びR<sup>33</sup>は同一又は異なって-OH、メトキシ、ブromo又はニトロ以外の基を示す

3) R<sup>11</sup>がクロロである場合はR<sup>22</sup>はクロロ以外の基を示す)

10. R<sup>11</sup>及びR<sup>33</sup>の一方が-H、低級アルキル又はハロであり、他方が低級アルキル又はハロであり、R<sup>22</sup>が低級アルキル又はハロである請求の範囲第9項記載の化合物。

11. R<sup>11</sup>がハロであり、R<sup>22</sup>が低級アルキル又はハロであり、R<sup>33</sup>が-Hであ



る請求の範囲第 10 項記載の化合物。

12. 7-ブロモ-6-クロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン若しくは6-クロロ-7-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンである請求の範囲第 11 項記載の化合物又は製薬学的に許容されるその塩。

13. 請求の範囲第 9 項記載の化合物と製薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/02306

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D223/16, C07D491/048, C07D495/04, C07D487/04, C07D498/04,  
C07D513/04, C07D471/04, A61K31/55, A61P43/00, A61P15/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D223/16, C07D491/048, C07D495/04, C07D487/04, C07D498/04,  
C07D513/04, C07D471/04, A61K31/55, A61P43/00, A61P15/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y A	US 3906006 A (Hoffmann-La Roche Inc.), 16 September, 1975 (16.09.75), Full text & JP 47-4977 A Full text & BE 771450 A & DE 2141598 A & DE 2141883 A & NL 7111441 A & FR 2102366 A & US 3795683 A & GB 1367691 A & GB 1367692 A & US 4065473 A	9, 13 1, 2, 5-7, 10 3, 4, 11, 12

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 May, 2002 (29.05.02)

Date of mailing of the international search report

11 June, 2002 (11.06.02)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/02306

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y A	US 3795683 A (Hoffmann-La Roche Inc.), 05 May, 1974 (05.05.74), Full text & JP 47-4977 A Full text & BE 771450 A & DE 2141598 A & DE 2141883 A & NL 7111441 A & FR 2102366 A & US 3906006 A & GB 1367691 A & GB 1367692 A & US 4065473 A	9, 13 1, 2, 5-7, 10 3, 4, 11, 12
X Y A	US 4065473 A (Hoffmann-La Roche Inc.), 27 December, 1977 (27.12.77), & JP 47-4977 A Full text & BE 771450 A & DE 2141598 A & DE 2141883 A & NL 7111441 A & FR 2102366 A & US 3906006 A & GB 1367691 A & GB 1367692 A & US 3795683 A	9, 13 1, 2, 5-7, 10 3, 4, 11, 12
X A	B. PECHERER et al., Aromatic-substituted Deriva- tives of 2, 3, 4, 5-Tetrahydro-7, 8-methylenedioxy- 1H-3-benzazepine. Synthesis via Chloromethylation, J.Heterocycl. Chem., 1972, Vol.9, No.3, pages 617 to 621, particularly, compound 3	9 1-7, 10-13
Y A	WO 93/00094 A2 (SmithKline Beecham PLC), 07 January, 1993 (07.01.93), Full text & JP 06-508352 A Full text & AU 9219279 A & PT 100602 A & ZA 9204524 A & EP 589973 A1	1, 2, 5-7, 9, 10, 13 3, 4, 11, 12
Y A	WO 00/35922 A1 (American Home Products Corp.), 22 June, 2000 (22.06.00), Particularly, page 1 & AU 200031234 A & NO 200103001 A & SK 200100819 A & US 2001/0051622 A1 & CZ 1330652 A & BR 9916326 A & EP 1140940 A1	1, 2, 5-7, 9, 10, 13 3, 4, 11, 12
Y A	WO 01/12602 A1 (Vernalis Research Ltd.), 22 February, 2001 (22.02.01), Particularly, Claims; page 11 & AU 200064554 A & BR 200013314 A	1, 2, 5-7, 9, 10, 13 3, 4, 11, 12

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/02306

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 8

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 8 pertains to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:  
(See extra sheet.)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/02306

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 96/22290 A1 (Eli Lilly and Co.), 25 June, 1996 (25.06.96), Particularly, example 57 & JP 10-512861 A Particularly, example 57 & EP 722941 A2 & AU 9646516 A & US 5576321 A & FI 9703024 A & NO 9703281 A & BR 9607077 A & CZ 9702207 A & MX 9705383 A & HU 9901099 A & KR 98703096 A & NZ 301161 A	1-7, 9-13
A	US 5614523 A (Eli Lilly and Co.), 25 March, 1997 (25.03.97), Particularly, example 57 (Family: none)	1-7, 9-13
A	EP 285287 A2 (SmithKline Beckman), 05 October, 1988 (05.10.88), Particularly, example 7 & JP 63-255226 A Particularly, example 7	1-7, 9-13
A	DE 3515864 A (Dr. Kari Thomae GmbH), 06 November, 1986 (06.11.86), Particularly, Claims (Family: none)	1-7, 9-13
A	GB 1268243 A (Wallce & Tiernan Inc.), 22 March, 1972 (22.03.72), Full text & CA 974989 A	1-7, 9-13
A	DE 2207430 A (Pennwalt Corp.), 23 August, 1973 (23.08.73), Full text & JP 57-45162 A Full text & FR 2171879 A	1-7, 9-13



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/02306

Continuation of Box No.II of continuation of first sheet(1)

The invention as set forth in claim 1 relates to 5-HT<sub>2c</sub> receptor agonists containing benzodiazepine derivatives represented by the formula (I) or pharmaceutically acceptable salts thereof as the active ingredient, while the invention as set forth in claim 9 relates to compounds of the formula (II). Since the compounds of the formula (II) are involved in the scope of the compounds of the formula (I), it is recognized that there is a technical relevancy involving the same technical feature between claims 1 and 9.

In contrast thereto, the invention as set forth in claim 13 relates to medicinal compositions containing the compounds of the formula (II) the use of which is not restricted to 5-HT<sub>2c</sub> receptor agonists. Such being the case, there is no technical relevancy involving the same technical feature between claims 1 to 7 and 9 to 12 and claim 13 and these groups of inventions are not considered as relating to a group of inventions so linked as to form a general inventive concept.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D223/16, C07D491/048, C07D495/04, C07D487/04, C07D498/04, C07D513/04, C07D471/04,  
A61K31/55, A61P43/00, A61P15/10

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D223/16, C07D491/048, C07D495/04, C07D487/04, C07D498/04, C07D513/04, C07D471/04,  
A61K31/55, A61P43/00, A61P15/10

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN),  
EMBASE (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	US 3906006 A (Hoffmann-La Roche Inc.)	9, 13
Y	1975. 09. 16, 全文	1, 2, 5-7, 10
A	& JP 47-4977 A, 全文	3, 4, 11, 12
	& BE 771450 A & DE 2141598 A	
	& DE 2141883 A & NL 7111441 A	
	& FR 2102366 A & US 3795683 A	
	& GB 1367691 A & GB 1367692 A	
	& US 4065473 A	

☒ C欄の続きにも文献が列举されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

29. 05. 02

国際調査報告の発送日

11.06.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

瀬下 浩一

4 P

2939

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	US 3 7 9 5 6 8 3 A (Hoffmann-La Roche Inc.)	9, 13
Y	1 9 7 4 . 0 5 . 0 5, 全文	1, 2, 5-7,
	& JP 4 7 - 4 9 7 7 A, 全文	10
A	& BE 7 7 1 4 5 0 A & DE 2 1 4 1 5 9 8 A	3, 4, 11, 12
	& DE 2 1 4 1 8 8 3 A & NL 7 1 1 1 4 4 1 A	
	& FR 2 1 0 2 3 6 6 A & US 3 9 0 6 0 0 6 A	
	& GB 1 3 6 7 6 9 1 A & GB 1 3 6 7 6 9 2 A	
	& US 4 0 6 5 4 7 3 A	
X	US 4 0 6 5 4 7 3 A (Hoffmann-La Roche Inc.)	9, 13
Y	1 9 7 7 . 1 2 . 2 7, 全文	1, 2, 5-7,
	& JP 4 7 - 4 9 7 7 A, 全文	10
A	& BE 7 7 1 4 5 0 A & DE 2 1 4 1 5 9 8 A	3, 4, 11, 12
	& DE 2 1 4 1 8 8 3 A & NL 7 1 1 1 4 4 1 A	
	& FR 2 1 0 2 3 6 6 A & US 3 9 0 6 0 0 6 A	
	& GB 1 3 6 7 6 9 1 A & GB 1 3 6 7 6 9 2 A	
	& US 3 7 9 5 6 8 3 A	
X	B. PECHERER et al., Aromatic-substituted Derivatives of	9
A	2,3,4,5-Tetrahydro-7,8-methylenedioxy-1H-3-benzazepine.	1-7, 10-13
	Syntheses via Chloromethylation, J. Heterocycl. Chem., 1972,	
	Vol. 9, No. 3, pp. 617-621, 特に、化合物 3	
Y	WO 9 3 / 0 0 0 9 4 A 2 (SMITHKLINE BEECHAM PLC)	1, 2, 5-7,
	1 9 9 3 . 0 1 . 0 7, 全文	9, 10, 13
A	& JP 0 6 - 5 0 8 3 5 2 A, 全文	3, 4, 11, 12
	& AU 9 2 1 9 2 7 9 A & PT 1 0 0 6 0 2 A	
	& ZA 9 2 0 4 5 2 4 A & EP 5 8 9 9 7 3 A 1	
Y	WO 0 0 / 3 5 9 2 2 . A 1 (AMERICAN HOME PRODUCTS	1, 2, 5-7,
	CORPORATION) 2 0 0 0 . 0 6 . 2 2, 特に、第1頁	9, 10, 13
A	& AU 2 0 0 0 3 1 2 3 4 A	3, 4, 11, 12
	& NO 2 0 0 1 0 3 0 0 1 A	
	& SK 2 0 0 1 0 0 8 1 9 A	
	& US 2 0 0 1 / 0 0 5 1 6 2 2 A 1	
	& CZ 1 3 3 0 6 5 2 A & BR 9 9 1 6 3 2 6 A	
	& EP 1 1 4 0 9 4 0 A 1	
Y	WO 0 1 / 1 2 6 0 2 A 1 (VERNALIS RESEARCH LIMITED)	1, 2, 5-7,
	2 0 0 1 . 0 2 . 2 2, 特に、特許請求の範囲、第11頁	9, 10, 13
A	& AU 2 0 0 0 6 4 5 5 4 A	3, 4, 11, 12
	& BR 2 0 0 0 1 3 3 1 4 A	

## 第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

法第 8 条第 3 項 (PCT 17 条 (2) (a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 8 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
請求の範囲 8 は、治療による人体の処置方法に関するものであって、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲                      は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲                      は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

## 第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 3 の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところこの国際調査機関は認めた。

特別ページに記載

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

## C (続き) . 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 96/22290 A1 (ELI LILLY AND COMPANY) 1996. 06. 25, 特に、実施例57 & JP 10-512861 A, 特に、実施例57 & EP 722941 A2 & AU 9646516 A & US 5576321 A & FI 9703024 A & NO 9703281 A & BR 9607077 A & CZ 9702207 A & MX 9705383 A & HU 9901099 A & KR 98703096 A & NZ 301161 A	1-7, 9-13
A	US 5614523 A (Eli Lilly and Company) 1997. 03. 25, 特に、実施例57 (ファミリーなし)	1-7, 9-13
A	EP 285287 A2 (SMITHKLINE BECKMAN) 1988. 10. 05, 特に、実施例7 & JP 63-255226 A, 特に、実施例7	1-7, 9-13
A	DE 3515864 A (Dr. Kari Thomae GmbH) 1986. 11. 06, 特に、特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-7, 9-13
A	GB 1268243 A (WALLCE & TIERNAN INC.) 1972. 03. 22, 全文 & CA 974989 A	1-7, 9-13
A	DE 2207430 A (Pennwalt Corp.) 1973. 08. 23, 全文 & JP 57-45162 A, 全文 & FR 2171879 A	1-7, 9-13



請求の範囲1は、式(I)で示されるベンゾジアゼピン誘導体又は製薬学的に許容されるその塩を有効成分とする5-HT<sub>2c</sub>受容体アゴニストの発明であり、請求の範囲9は、式(II)の化合物の発明である。式(II)の化合物は、式(I)の化合物に包含されるものであるから、請求の範囲1と請求の範囲9は、同一の技術的特徴を含む技術的關係にあると認められる。

これに対し、請求の範囲13は、式(II)の化合物を含有する医薬組成物の発明であり、その用途は5-HT<sub>2c</sub>受容体アゴニストに関するものに限らない。したがって、請求の範囲13は、請求の範囲1-7, 9-12と請求の範囲13は、同一の技術的特徴を含む技術的關係にないから、単一の一般的発明概念を形成するように連関しているものとは認められない。

and an intact cytoskeleton are required for rolling on L-selectin<sup>24</sup>. At 1.8 dyn cm<sup>-2</sup> or 183 pN and above, we did not detect tethering at low P-selectin densities (Fig. 4d), which may reflect extraction from the membrane. Extraction does not appear to occur during rolling<sup>3</sup>, which at high P-selectin densities occurs up to 35 dyn cm<sup>-2</sup> (ref. 3), corresponding to a force of 3,500 pN; maintenance of rolling may require that this force be distributed over multiple selectin-ligand bonds.

High on rates and off rates have been proposed to be important for selectin-mediated rolling<sup>3</sup>. Using the  $K_d = 1.4 \times 10^7$  M<sup>-1</sup> for binding of truncated, monomeric P-selectin to neutrophils<sup>13</sup> and our measured value of  $k_{off} = 0.95$  s<sup>-1</sup>,  $k_{on} = 1.5 \times 10^7$  s<sup>-1</sup>. Both  $k_{off}$  and  $k_{on}$  are indeed fast compared to other tabulated macromolecular interactions<sup>25</sup>. The CD2-LFA-3 interaction has a 40-fold slower on-rate but 6-fold faster off-rate<sup>26</sup> and does not mediate rolling<sup>27</sup>. However, interaction of a cell-bound monoclonal antibody with dinitrophenol does not mediate rolling despite a  $k_{on}$  twofold faster and a  $k_{off}$  only threefold slower than P-selectin<sup>9</sup>. We suspect the antibody-dinitrophenol interaction fails to support rolling because it depends on hydrophobic bonds with lower tensile strength, or because of extraction from the membrane. Thus, not only fast on and off rates, but also high tensile strength of the receptor-ligand bond and anchoring of the receptor and ligand to the cytoskeleton may be important for rolling. Although not all adhesion molecules support rolling, other adhesion molecules including the integrins and cadherins bear tensile force. These molecules may be distinguished from adhesion molecules that function primarily in signalling, and from receptors for soluble ligands. Common features may have been selected in the binding sites of selectins, integrins and

cadherins, including a requirement for divalent cations, that allow them to resist tensile stress. □

Received 11 November 1994; accepted 16 February 1995.

1. Lasky, L. A. *Science* **258**, 964-969 (1992).
2. Springer, T. A. *Cell* **76**, 301-314 (1994).
3. Lawrence, M. B. & Springer, T. A. *Cell* **65**, 859-873 (1991).
4. Dembo, M., Torney, D. C., Saxman, K. & Hammer, D. *Proc. R. Soc. B* **234**, 55-63 (1988).
5. Hammer, D. A. & Apte, S. M. *Biophys. J.* **63**, 35-57 (1992).
6. Tözeren, A. & Ley, K. *Biophys. J.* **63**, 700-709 (1992).
7. Bell, G. I. *Science* **200**, 618-627 (1978).
8. Goldman, A. J., Cox, R. G. & Brenner, H. *Chem. Engng Sci.* **22**, 653-660 (1967).
9. Tempelman, L. A. & Hammer, D. A. *Biophys. J.* **66**, 1231-1243 (1994).
10. Sako, D. et al. *Cell* **75**, 1179-1186 (1993).
11. Moore, K. L. et al. *J. Cell Biol.* **118**, 445-456 (1992).
12. Moore, K. L. et al. *J. Biol. Chem.* **269**, 23318-23327 (1994).
13. Ushiyama, S., Laue, T. M., Moore, K. L., Erickson, H. P. & McEver, R. P. *J. Biol. Chem.* **268**, 15229-15237 (1993).
14. Press, W. H., Flannery, B. P., Teukolsky, S. A. & Vetterling, W. T. *Numerical Recipes: the Art of Scientific Computing* (Cambridge Univ. Press, Cambridge, 1986).
15. Munson, P. J. & Rodbard, D. *Analyt. Biochem.* **107**, 220-239 (1980).
16. Dowdy, S. & Wearden, S. *Statistics for Research* (Wiley, New York, 1985).
17. Erbe, D. V. et al. *J. Cell Biol.* **119**, 215-227 (1992).
18. Graves, B. J. et al. *Nature* **367**, 532-538 (1994).
19. Fersht, A. *Enzyme Structure and Mechanism* (Freeman, New York, 1985).
20. Erickson, H. P. *Proc. natn. Acad. Sci. U.S.A.* **91**, 10114-10118 (1994).
21. Janin, J. & Chothia, C. *J. Biol. Chem.* **265**, 16027-16030 (1990).
22. Evans, E., Berk, D. & Leung, A. *Biophys. J.* **59**, 838-848 (1991).
23. Bell, G. I., Dembo, M. & Bongrand, P. *Biophys. J.* **45**, 1051-1064 (1984).
24. Kansas, G. S., Ley, K., Munro, J. M. & Tedder, T. F. *J. exp. Med.* **177**, 833-838 (1993).
25. Mason, D. W. & Williams, A. F. in *Handbook of Experimental Immunology Vol. 1: Immunochimistry* 4th edn (eds Weir, D. M., Herzenberg, L. A. & Blackwell, C.) Vol. 4, 38.1-38.17 (Blackwell, Oxford, 1986).
26. Kaplanski, G. et al. *Biophys. J.* **64**, 1922-1933 (1993).
27. Chan, P.-Y. et al. *J. Cell Biol.* **115**, 245-255 (1991).
28. Lawrence, M. B., Bainton, D. F. & Springer, T. A. *Immunity* **1**, 137-145 (1994).
29. Geng, J.-G. et al. *Nature* **343**, 757-760 (1990).
30. Steininger, C. N., Eddy, C. A., Leimgruber, R. M., Mellors, A. & Welply, J. K. *Biochem. biophys. Res. Commun.* **188**, 760-766 (1992).

ACKNOWLEDGEMENTS We thank R. McEver for purified P-selectin. Supported by grants from the NIH.

## Eating disorder and epilepsy in mice lacking 5-HT<sub>2C</sub> serotonin receptors

Laurence H. Tecott<sup>\*†</sup>, Linda M. Sun<sup>\*</sup>, Susan F. Akana<sup>‡</sup>, Alison M. Strack<sup>‡</sup>, Daniel H. Lowenstein<sup>§||</sup>, Mary F. Dallman<sup>‡</sup> & David Julius<sup>\*¶</sup>

Departments of <sup>\*</sup> Pharmacology, <sup>†</sup> Psychiatry, <sup>‡</sup> Physiology, <sup>§</sup> Neurology, and <sup>||</sup> Anatomy, University of California, San Francisco, California 94143-0450, USA

SEROTONIN (5-hydroxytryptamine, 5-HT) is a monoaminergic neurotransmitter that is believed to modulate numerous sensory, motor and behavioural processes in the mammalian nervous system<sup>1-3</sup>. These diverse responses are elicited through the activation of a large family of receptor subtypes<sup>4</sup>. The complexity of this signalling system and the paucity of selective drugs have made it difficult to define specific roles for 5-HT receptor subtypes, or to determine how serotonergic drugs modulate mood and behaviour. To address these issues, we have generated mutant mice lacking functional 5-HT<sub>2C</sub> receptors (previously termed 5-HT<sub>1C</sub>), prominent G-protein-coupled receptors that are widely expressed throughout the brain and spinal cord and which have been proposed to mediate numerous central nervous system (CNS) actions of serotonin<sup>3,5-8</sup>. Here we show that 5-HT<sub>2C</sub> receptor-deficient mice are overweight as a result of abnormal control of feeding behav-

iour, establishing a role for this receptor in the serotonergic control of appetite. Mutant animals are also prone to spontaneous death from seizures, suggesting that 5-HT<sub>2C</sub> receptors mediate tonic inhibition of neuronal network excitability.

Mice lacking 5-HT<sub>2C</sub> receptors (5-HT<sub>2C</sub>R) were generated by introducing a nonsense mutation into exon 5 of the cognate gene, thereby placing a stop codon within the fifth putative transmembrane segment of the receptor and eliminating the carboxy-terminal half of the protein (Fig. 1a). When this mutation was introduced into the corresponding position of the rat 5-HT<sub>2C</sub>R complementary DNA, the resultant cRNA failed to express functional receptors in *Xenopus* oocytes (not shown). The 5-HT<sub>2C</sub>R gene is X-linked<sup>9,10</sup> and targeted J1 and D3 male (XY) embryonic stem cells therefore showed disruption of a single allele (Fig. 1b). Brains of hemizygous mutant male mice (-/Y) were shown to lack 5-HT<sub>2C</sub>Rs by two independent tests. First, immunocytochemical analysis of coronal sections from brains of wild-type animals using a 5-HT<sub>2C</sub>R antiserum revealed staining along the apical surface of the choroid plexus epithelium, where 5-HT<sub>2C</sub>Rs are abundantly expressed<sup>5,8</sup> (Fig. 1c). In contrast, sections from mutant animals were devoid of immunoreactivity, even though the choroid plexus exhibited normal morphology and expression of transthyretin, a cytoplasmic protein that serves as a marker for this tissue<sup>11</sup>. Second, an electrophysiological assay in *Xenopus* oocytes showed that brains of mutant animals lack functional 5-HT<sub>2C</sub>R transcripts (Fig. 1d).

Initial inspection of the CNS of 5-HT<sub>2C</sub>R-deficient animals revealed no gross anatomical or functional abnormalities. No aberrations in ventricular size or brain cytoarchitecture were observed by examination of Nissl-stained sections throughout the neuraxis. Hippocampal long-term potentiation, a form of neural plasticity, was similar when measured in the CA1 and CA3 regions of slice preparations from brains of mutant and wild-type animals (not shown). We also examined the sensitivity of these animals to nociceptive stimuli because the distribution

<sup>†</sup> Present address: Department of Psychiatry, Center for Neurobiology and Psychiatry, University of California, San Francisco, California 94143-0984, USA

<sup>¶</sup> To whom correspondence should be addressed